

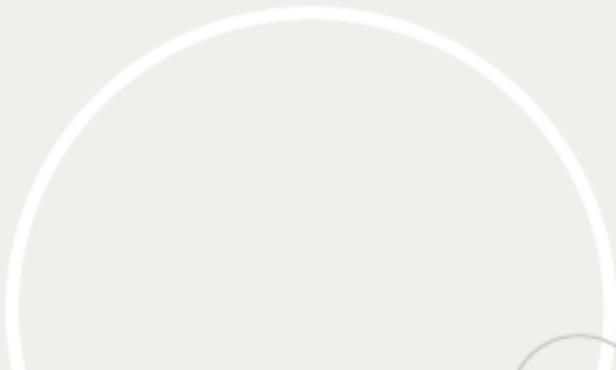


associazione
italiana
ingegneri clinici

LE TECNOLOGIE DI ADDITIVE MANUFACTURING IN SANITÀ

Linea Guida

Prima edizione - Marzo 2021



ASSOCIAZIONE ITALIANA INGEGNERI CLINICI

Presidente: Ing. Umberto Nocco

CENTRO STUDI AIIC

Direttore: Ing. Stefano Bergamasco

PROGETTO LINEA GUIDA ADDITIVE MANUFACTURING



Responsabile di progetto

Ing. Alice Ravizza
USE-ME-D Srl, Torino
Centro Studi AIIC



Area Tecnica

Ing. Stefania Marconi, PhD
3D4Med – Laboratorio Clinico di Stampa 3D
Dipartimento di Ingegneria Civile e Architettura - Università
degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo,
Pavia



Area Legale

Avv. Silvia Stefanelli
Studio legale Stefanelli&Stefanelli, Bologna

Hanno collaborato:

Prof. Valeria Chiono*, Prof. Carmelo De Maria°, Prof. Giovanni Vozzi°

* DIMEAS, Politecnico di Torino

° Centro di ricerca E. Piaggio, Università di Pisa



PREFAZIONE

Il Centro Studi dell'Associazione Italiana Ingegneri Clinici nasce quale punto di convergenza della produzione documentale di AIIC, rivolta sia ai Soci sia ad interlocutori esterni o al pubblico. Scopo primario del Centro Studi è di sviluppare, attraverso attività di ricerca, di raccolta e acquisizione dati, di analisi scientifiche, economiche e gestionali, un insieme di risorse valide ed autorevoli, utilizzabili dagli operatori della Sanità e che contribuiscano a svilupparne le conoscenze, la competenza e le prestazioni.

Con la pubblicazione della Linea Guida “LE TECNOLOGIE DI ADDITIVE MANUFACTURING IN SANITÀ” si affronta un tema di stringente attualità e ad altissimo tasso di innovazione; l'impiego delle diverse metodiche e tecnologie di Additive Manufacturing, più comunemente note al pubblico italiano con il termine stampa 3D, a supporto dell'attività clinica si sta, infatti, diffondendo sia all'interno delle strutture sanitarie, sia come servizio offerto da società specializzate che vanno dalle grandi multinazionali a piccole startup innovative.

Il punto di vista che si è scelto di approfondire nella presente Linea Guida è quello della realizzazione di dispositivi prodotti in stampa 3D all'interno delle strutture sanitarie, con l'implementazione di un centro stampa dedicato che dovrà essere dotato delle opportune risorse umane e tecnologiche, nonché di procedure che gli consentano di operare in conformità alla legislazione vigente.

L'argomento è per sua natura multidisciplinare e richiede di essere trattato dal punto di vista tecnologico, regolatorio, clinico ed organizzativo. A tal scopo il Centro Studi ha attivato un gruppo di lavoro composto da esperti sia interni ad AIIC che esterni, che hanno portato competenza ed entusiasmo. A tutti loro va il nostro sentito ringraziamento.

Buona lettura a tutti!

Ing. Stefano Bergamasco

Direttore Centro Studi AIIC



Ing. Alice Ravizza

Responsabile del progetto Linea Guida Additive Manufacturing





INDICE

1. INTRODUZIONE	6
2. ASPETTI TECNICI	7
3. USO IN CLINICA	10
4. ASPETTI REGOLATORI IN PROSPETTIVA EUROPEA	13
4.1. INQUADRAMENTO SECONDO REGOLAMENTO 2017/745	13
4.2. GLI OBBLIGHI DEI FABBRICANTI DI DISPOSITIVI MEDICI REALIZZATI IN STAMPA 3D	18
4.3. DEROGHE PARZIALI PER ISTITUZIONI SANITARIE	23
4.4. LA DOCUMENTAZIONE RICHIESTA ALLE ISTITUZIONI SANITARIE IN DEROGA	27
5. LE BUONE PRATICHE DI FABBRICAZIONE ADDITIVA	30
5.1. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 6: "GESTIONE DELLE RISORSE"	30
5.1.1. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 6.1: "MESSA A DISPOSIZIONE DELLE RISORSE"	31
5.1.2. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 6.2: "RISORSE UMANE"	31
5.1.3. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 6.3: "INFRASTRUTTURE"	36
5.1.4. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 6.4: "AMBIENTE DI LAVORO E CONTROLLO DELLA CONTAMINAZIONE"	43
5.2. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 7: "REALIZZAZIONE DEL PRODOTTO"	45
5.2.1. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 7.1: "PIANIFICAZIONE DELLA REALIZZAZIONE DEL PRODOTTO"	45
5.2.2. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 7.2: "PROCESSI RELATIVI AL CLIENTE"	45
5.2.3. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 7.3: "PROGETTAZIONE E SVILUPPO"	47
5.2.4. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 7.4: "APPROVVIGIONAMENTO"	51
5.2.5. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 7.5: "PRODUZIONE ED EROGAZIONE DI SERVIZI"	52
5.2.6. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 7.6: "CONTROLLO DEI DISPOSITIVI DI MONITORAGGIO E DI MISURAZIONE"	54
5.3. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 8: "MISURAZIONI, ANALISI E MIGLIORAMENTO"	55
5.3.1. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 8.2: "MONITORAGGI E MISURAZIONI"	55
5.3.2. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 8.3: "TENUTA SOTTO CONTROLLO DEI PRODOTTI NON CONFORMI"	55
5.3.3. ISO 13485:2016 CLAUSOLA 8.4: "ANALISI DEI DATI"	56

1. INTRODUZIONE

L'obiettivo di questa Linea Guida è fornire le conoscenze teoriche e le indicazioni pratiche per valutare i diversi usi previsti per le tecnologie di *Additive Manufacturing* (AM) nel percorso clinico assistenziale e la loro integrazione nell'ambiente ospedaliero. In particolare, la Linea Guida si propone come uno strumento operativo ed è diretta ad istituzioni ospedaliere pubbliche, private e convenzionate che desiderino valutare l'integrazione di un centro di AM ad uso clinico.

Come citato nel report preparato per la Commissione Europea all'interno del programma COSME¹ (*EU programme for the Competitiveness of Enterprises and Small and Medium-sized Enterprises*) l'uso delle tecniche di AM nel settore sanitario è notevolmente aumentato negli ultimi anni. Si tratta di un mercato europeo in fase di crescita che al momento è di 490 milioni di dollari, ma che è destinato a raggiungere i 2,13 miliardi nel 2020. Il report analizza anche l'aspetto economico delle fasi di produzione ed il suo impatto nelle istituzioni sanitarie nell'ambito della pianificazione chirurgica (includendo guide, strumenti chirurgici e modelli anatomici stampati 3D). Le guide consentono di trasferire con precisione la pianificazione virtuale nell'ambiente chirurgico, riducendo i tempi operativi e migliorando la precisione. I modelli per la pianificazione preoperatoria, l'istruzione e la formazione, in vari materiali a seconda delle specifiche finalità, possono essere utilizzati per la preparazione chirurgica e il training, ma anche per la comunicazione al paziente.

La presente versione della Linea Guida si concentra particolarmente sui modelli destinati alla pianificazione chirurgica, per i quali lo stato dell'arte è più avanzato e che rappresentano tipicamente il primo approccio all'applicazione delle tecnologie di AM nei centri ospedalieri; nelle future edizioni, si prevedono capitoli dedicati nello specifico ad altre applicazioni quali le guide chirurgiche, i dispositivi destinati ad impianto e le tecniche di *bioprinting*. Ciò che è descritto in queste pagine non può essere considerato esaustivo delle modalità di applicazione delle tecniche di AM in un centro ospedaliero: vi sono, infatti, solo brevi cenni alla manifattura di dispositivi in serie ed alla fabbricazione a cura di aziende fabbricanti.

La Linea Guida si sviluppa coerentemente alla legislazione europea vigente, il Regolamento europeo 2017/745 (MDR) che avrà piena applicazione a partire da maggio 2021; a questo scopo, il documento utilizza la norma ISO 13485:2016 come riferimento per la creazione di un sistema di gestione adeguato alla fabbricazione di dispositivi medici su misura, da parte di una istituzione sanitaria.

¹ https://ec.europa.eu/growth/smes/cosme_en



2. ASPETTI TECNICI

Le tecnologie di *Additive Manufacturing* (AM), note al pubblico italiano con il nome di stampa 3D, permettono la realizzazione di oggetti tridimensionali a partire da un generico modello digitale, attraverso l'aggiunta sequenziale di materiale strato-su-strato (*layer-by-layer*). Il passaggio da un modello virtuale alla sequenza di strati da depositare è noto come processo di *slicing*, ed è effettuato ad opera di un software dedicato, noto come *slicer*, che si occupa di scomporre la geometria tridimensionale in una serie di strati bidimensionali caratterizzati da un'altezza finita e di generare la sequenza di istruzioni necessarie alla sua deposizione e trattamento. Esistono diverse tecnologie di AM, che possono essere classificate secondo varie caratteristiche, quali lo stato iniziale del materiale (liquido, solido in polvere o in filamento, etc.), oppure a seconda del principio fisico alla base della creazione della forma (fotopolimerizzazione, sinterizzazione, fusione, etc.). Indipendentemente dal tipo di tecnologia impiegata, il processo di produzione di un componente tramite AM può essere riassunto nei seguenti step:

1. **Generazione del modello tridimensionale virtuale:** il modello digitale di partenza del componente può essere realizzato tramite opportuni software *Computer Aided Design* (CAD), acquisito tramite scanner 3D o attraverso la segmentazione di dataset volumetrici (come Tomografia Computerizzata - TC - o Risonanza Magnetica - RM). Il processo di AM è indipendente da come il modello virtuale sia generato;
2. **Generazione di un opportuno formato di interscambio** contenente una descrizione della geometria da realizzare: il formato .stl ("*Standard Triangulation Language*") è considerato lo standard *de facto*, e contiene una *mesh* ovvero una descrizione della geometria discretizzata in una serie di triangoli orientati nello spazio. A fianco del formato .stl, sono stati proposti altri formati (quali .amf, secondo lo standard ISO/ASTM52915, oppure .3mf proposto dal consorzio 3MF), in grado di includere informazioni aggiuntive rispetto alla sola descrizione della geometria, come colore e materiale associato ad ogni singolo elemento;
3. **Orientamento del modello sul piatto di stampa e selezione dei parametri di stampa**, quali velocità, materiali, modalità di deposizione e generazione delle eventuali strutture di supporto volte a garantire una adesione solida al piatto di stampa dell'oggetto in costruzione;
4. **Generazione del file di stampa (*slicing*)**, ovvero della sequenza di istruzioni necessarie a realizzare ogni singola sezione (*slice*) dell'oggetto e delle eventuali strutture di supporto. Il singolo file di stampa può prevedere la realizzazione di più oggetti distinti o già assemblati, che solitamente vengono realizzati in parallelo;

5. **Costruzione fisica del componente**, che può richiedere da alcuni minuti fino a più giorni di lavorazione, a cui si aggiungono eventuali ulteriori tempi di avvio e conclusione del lavoro (ad esempio, raggiungimento della temperatura di lavoro, raffreddamento finale, etc.);
6. **Rimozione di eventuali strutture di supporto** necessarie alla costruzione del componente. La rimozione può avvenire per via meccanica (rimozione manuale o tramite strumentazione di asportazione) o chimica (rimozione tramite apposite soluzioni e trattamenti in grado di sciogliere il materiale di supporto).
7. **Post-trattamento del componente**, che può includere trattamenti volti a modificare le proprietà meccaniche e/o estetiche del componente. È possibile prevedere trattamenti termici o di illuminazione in grado di consolidare/modificare i legami chimici e/o fisici creati durante la fase di costruzione e trattamenti di finitura della superficie (quali levigatura, sabbatura, stuccatura, esposizione a vapori/solventi chimici, verniciatura) volti a ridurre/eliminare l'effetto di macro-rugosità dovuto alla lavorazione a strato-per-strato.

In merito alle tipologie di tecniche di AM, in questo documento si farà riferimento alla classificazione proposta dalla ISO/ASTM 52900:2015 (ASTM F2792)², che fornisce anche una standardizzazione della terminologia per ciascuna categoria. In base a questa classificazione, sono state individuate 7 macrocategorie di tecnologie di AM, descritte brevemente di seguito:

1. **Vat Photopolymerization**, in cui una resina fotopolimerica contenuta in una vasca (*vat*) viene esposta ad una radiazione luminosa (tipicamente UV) che ne induce la reticolazione, facendola solidificare strato per strato secondo un percorso predefinito. Una volta completato uno strato, la piattaforma su cui cresce l'oggetto finale viene spostata in modo da esporre nuova resina liquida alla radiazione, ed il ciclo viene ripetuto. I vari sistemi di AM che appartengono a questa categoria si distinguono per la metodologia di reticolazione del materiale: tramite sorgente laser, come nelle tecniche *Selective Laser Apparatus (SLA)* o stereolitografia, oppure tramite sorgente proiettiva, in cui la geometria da realizzare è proiettata sulla superficie della resina, come nella tecnologia *Digital Light Processing (DLP)*;
2. **Material Jetting**, in cui gocce liquide di materiale fotopolimerico vengono depositate, tramite tecnologia inkjet, su un supporto dove solidificano e vanno a formare, strato per strato, l'oggetto desiderato. La solidificazione può avvenire per raffreddamento, come nel caso di materiali cerosi, oppure attraverso fotopolimerizzazione, dopo l'esposizione dello strato appena stampato ad una radiazione, tipicamente UV (come nella tecnologia Polyjet™);
3. **Binder Jetting**, processo produttivo basato sulla deposizione di un agente legante su un letto di polvere del materiale scelto, lungo dei percorsi stabiliti a formare la

² Maggiori dettagli su <https://www.iso.org/standard/69669.html> e <https://compass.astm.org/download/ISOASTM52915.40249.html> (accessibile a pagamento)

sezione della parte in costruzione. Una volta terminata la deposizione di agente legante, viene aggiunto un nuovo strato di polvere e si ripete il processo. Questa tecnica viene utilizzata a livello industriale per produrre oggetti tipicamente polimerici, a polvere di gesso e più raramente metallici o ceramici. Offre la possibilità di ottenere elevate risoluzioni cromatiche;

4. **Powder Bed Fusion**, in cui un materiale in polvere viene sinterizzato, strato per strato e secondo una geometria predefinita, attraverso l'esposizione ad una sorgente ad alta potenza. Indipendentemente dal tipo di sorgente e di materiale, una volta realizzato uno strato, un nuovo strato di polvere viene steso, e viene quindi ripetuto il processo. Si possono identificare diverse sottocategorie a seconda della sorgente termica (laser, fascio elettronico, lampada), e del tipo di polvere (metallica, polimerica, core metallico o ceramico rivestito di polimero): *Direct Metal Laser Sintering (DMLS)*, *Selective Laser Sintering (SLS)*, *Electron Beam Melting (EBM)*, etc. Le tecnologie PBF sono attualmente quelle più utilizzate per costruire oggetti metallici (leghe di titanio, acciaio, alluminio, cobalto-cromo);
5. **Direct Energy Deposition**, in cui una sorgente ad alta potenza (ad esempio un laser, o un fascio di elettroni) viene diretta sulla polvere del materiale mentre viene depositata da un ugello secondo un percorso predefinito e lì fusa a formare l'oggetto finale. I materiali usati sono tipicamente metallici;
6. **Material Extrusion**, in cui il materiale viene estruso attraverso un ugello mediante l'applicazione di una pressione e depositato, strato per strato su un supporto dove solidifica. Il materiale di partenza può essere un filamento a base di polimeri termoplastici (*Fused Deposition Modelling – FDM-* o *Fused Filament Fabrication - FFF*), grani di polimeri termoplastici, oppure sotto forma pastosa o geliforme;
7. **Sheet Lamination**, in cui dei fogli di materiale vengono compattati fra di loro e sagomati mediante l'uso di un laser o di una lama. Completato uno strato si aggiunge un nuovo foglio e si ripete il processo precedente fino all'ottenimento della forma finale; la compattazione può avvenire mediante l'uso di un adesivo, con la temperatura oppure applicando una pressione sufficientemente elevata. I materiali impiegati per questa tecnica sono lamine plastiche o metalliche, oppure anche la carta.



3. USO IN CLINICA

Le tecnologie di AM hanno trovato un grande utilizzo in diversi settori industriali, tra cui il settore *automotive* e *aerospace*, dapprima nella fase di sviluppo dei prototipi (riduzione del *time-to-market*) e più recentemente anche nella produzione di piccole serie o di prodotti finiti altamente personalizzati. Ad oggi le tecnologie di AM sono considerate tra le opzioni per la produzione di tutti quei prodotti caratterizzati da una elevata complessità geometrica e/o che richiedano modifiche frequenti nella forma (es. *mass customization*), in casi in cui si vogliono ridurre i costi di magazzino di componenti richiesti con bassissima frequenza (*on-demand* o *just-in-time production*) o per la realizzazione di componenti già assemblati o caratterizzati da una combinazione di più materiali.

Anche in ambito clinico queste tecnologie hanno trovato più recentemente uno spazio di applicazione ed il loro utilizzo è in continua e progressiva diffusione, in linea con la tendenza clinica di massima personalizzazione di trattamenti terapeutici e assistenziali. L'utilizzo in clinica risulta un ambito molto calzante per la tecnologia, dato che la personalizzazione comporta la creazione tipicamente di una singola copia di un determinato componente (*custom made*) ed i modelli coinvolti sono caratterizzati da elevata complessità geometrica. Vengono quindi sfruttati i vantaggi rappresentati dalla relativa facilità nella personalizzazione della forma del prodotto finale.

Si propone di seguito una classificazione delle applicazioni cliniche delle tecnologie di AM sulla base della finalità di utilizzo, che ne determina anche gli aspetti regolatori (si vedano le definizioni di dispositivo medico e di dispositivo medico su misura, fornite più avanti):

1. **Modelli per pianificazione preoperatoria e per training chirurgico.** Modelli che replicano l'anatomia paziente-specifica (*phantom*) utilizzati per facilitare la pianificazione di una data procedura, mostrando con chiarezza i dettagli anatomici e permettendo di anticipare possibili problemi tecnici. L'uso di un *phantom* può consentire di selezionare il dispositivo chirurgico più adatto (es. protesi, ecc.) tra quelli disponibili e per definire la strategia di intervento, compreso il miglior accesso chirurgico al target anatomico. È possibile riprodurre la forma ed in alcuni casi anche le proprietà meccaniche delle parti anatomiche di interesse. Rispetto ad una ricostruzione virtuale, i modelli fisici consentono l'utilizzo effettivo degli stessi strumenti utilizzati in sala operatoria e restituiscono al chirurgo un immediato feedback aptico/cinestesico che velocizza la sua curva di apprendimento ed aiuta a ridurre gli errori in fase operatoria.

Rientrano in questa classe i modelli paziente-specifico usati per finalità di pianificazione chirurgica (Pietrabissa A, 2016), simulazione (Pugliese L, 2018), comprensione anatomica e didattica (Marconi S, 2018) e dialogo con il paziente finalizzato all'ottenimento del consenso informato per una procedura chirurgica, con l'obiettivo di migliorare la comprensione dell'intervento e la consapevolezza dei risultati attesi e dei rischi associati.

Si fa notare come la legislazione europea classifichi in modo sostanzialmente differente i *phantom* in base al loro uso previsto: solo se utilizzati in fase di pianificazione chirurgica sono dispositivi medici, in quanto utilizzati per scopo medico su un paziente;

2. **Protesi, ortesi ed ausili esterni.** Dispositivi in contatto con cute o mucose del paziente per un tempo limitato. Rientrano in questa categoria protesi auricolari esterne, *bite* dentali, protesi di arto superiore e inferiore e tutte le componenti accessorie di tali dispositivi (case, strutture di supporto etc);
3. **Strumentazione chirurgica.** Strumentazione utilizzata a livello intraoperatorio, ma non impiantata in modo permanente nel paziente. Sono un esempio le dime di taglio (*drill guides*) di uso comune nel campo maxillofaciale ed ortopedico, che grazie alle tecniche di AM possono essere personalizzate in base alle caratteristiche anatomiche del paziente;
4. **Dispositivi protesici impiantabili.** Dispositivi impiantati in modo permanente o temporaneo nel paziente. Tipicamente in materiale metallico (titanio, cromo-cobalto), sfruttano le capacità delle tecnologie di AM di costruire dispositivi non solo personalizzati da un punto di vista geometrico, ma anche caratterizzati da una struttura controllata (ad esempio strutture *lattice* con porosità definita e interconnessa), in grado di migliorare le performance del dispositivo, come ad esempio l'osteointegrazione;
5. **Bioprinting e scaffolding.** Si riferiscono all'utilizzo delle tecnologie di AM per la deposizione combinata di materiale vivente e non vivente, con l'obiettivo di produrre strutture bio-ingegnerizzate. La realizzazione di queste strutture può avvenire per deposizione diretta di materiale vivente (deposizione di cellule e idoneo materiale di supporto) nel *bioprinting*, oppure per via indiretta (deposizione di una struttura di sostegno – *scaffold* – durante la stampa 3D e successiva semina di cellule) nelle tecniche di *scaffolding*. L'utilizzo di biomateriali e cellule dà luogo a costrutti bioartificiali, che possono essere impiantati o utilizzati come modelli *in vitro*.

Altre applicazioni sono ancora limitate quasi esclusivamente all'ambito di ricerca, come la produzione tramite AM di **tavolette, capsule e compresse per la somministrazione di farmaci**, in cui è possibile modulare/personalizzare sia la dose di principio attivo che la sua cinetica di rilascio. Dal 2015, anno in cui il primo dispositivo di AM per il rilascio di farmaco è stato approvato da FDA, la probabilità che questa famiglia di dispositivi entri nella pratica clinica è sempre più alta. Le tecniche di AM hanno il vantaggio di consentire

un intervento immediato sull'architettura del dispositivo nel processo di produzione. Un'opportuna modulazione dei parametri a questo livello, infatti, determina delle variazioni del profilo di rilascio e della distribuzione spaziale del farmaco. Dal punto di vista pratico le tecniche di AM più adatte allo scopo sono *Binder Jetting*, *Material Extrusion* e *Material Jetting*. Uno strumento di enorme utilità a supporto di queste applicazioni è rappresentato dai modelli computazionali, che permettono la simulazione dei profili di rilascio desiderati in funzione dei parametri di deposizione (Zadpoor, 2016).

Gran parte della letteratura scientifica disponibile sull'impiego di tecnologia di AM nel campo clinico si focalizza su **guide chirurgiche, modelli anatomici e impianti custom-made**. I modelli anatomici, realizzabili con tecniche di AM, consentono di superare i limiti della *routine* clinica legati alla bidimensionalità degli strumenti di *imaging* tipicamente a disposizione dell'equipe medica per definire le caratteristiche anatomiche dei pazienti. L'efficacia di questi modelli ridiede nel migliorare l'accuratezza delle procedure cliniche (Tack, 2016), i tempi di intervento e ospedalizzazione, la curva di apprendimento dei medici nella fase di training e la gestione umana del paziente, dove rappresentano un ottimo strumento per comunicare al paziente diagnosi, informazioni in merito alla patologia ed illustrare la pianificazione del trattamento cui deve sottoporsi (Zadpoor, 2016).

Altre applicazioni delle tecnologie di AM in campo clinico riguardano il loro utilizzo durante il ciclo di fabbricazione di alcuni dispositivi medici (*rapid tooling*): è il caso ad esempio degli **allineatori ortodontici trasparenti**, che vengono realizzati per termoformatura, un processo standard, su un modello dell'arcata dentaria del paziente fabbricato tramite AM.

È possibile identificare un'ampia gamma di prodotti specifici, che possano giocare un ruolo fondamentale nelle varie fasi del trattamento diagnostico-terapeutico del paziente: tutti hanno in comune la necessità di **precisione, affidabilità** e, a seconda delle finalità di utilizzo, la **biocompatibilità**. (IDEA Consult, 2016).

4. ASPETTI REGOLATORI IN PROSPETTIVA EUROPEA

La legislazione europea in tema di dispositivi medici sta attraversando un importante periodo di transizione, con il passaggio dalle Direttive Europee su Dispositivi Medici e Dispositivi Medici Impiantabili in Vitro ai nuovi Regolamenti europei 2017/745 e 2017/746. Considerata la nuova prospettiva data da tali Regolamenti, nel trattare gli aspetti regolatori dell'AM in sanità faremo riferimento al Regolamento 2017/745 sui Dispositivi Medici.

4.1. Inquadramento secondo Regolamento 2017/745

In via preliminare occorre chiarire che non tutti gli oggetti fabbricati in un centro di AM ospedaliero sono inquadrabili come **dispositivi medici**. Rientrano infatti nella qualificazione giuridica di dispositivo medico solo gli oggetti che hanno uno specifico uso medico (ad esempio terapia, diagnosi, attenuazione handicap) per uno o più pazienti. Di conseguenza in alcuni casi l'oggetto realizzato, pur condividendo le specifiche tecniche degli altri dispositivi, non viene fatto ricadere nella definizione di dispositivo medico perché manca la finalità medica. Solo a titolo di esempio: il modello didattico non è dispositivo medico perché ha mera finalità didattica e non finalità terapeutica.

Gli oggetti costruiti tramite AM che ricadono poi nella qualificazione di dispositivo medico potranno rientrare nella categoria dei dispositivi medici in serie, se prodotti identici per un insieme di soggetti, oppure dei dispositivi su misura, se realizzati in maniera customizzata per un singolo paziente.

Cosa è un Dispositivo Medico³?

«Dispositivo medico»: qualunque strumento, apparecchio, apparecchiatura, software, impianto, reagente, materiale o altro articolo, destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche:

- *diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie,*
- *diagnosi, monitoraggio, trattamento, attenuazione o compensazione di una lesione o di una disabilità,*

³ Regolamento 2017/745 articolo 2 punto 1

- studio, sostituzione o modifica dell'anatomia oppure di un processo o stato fisiologico o patologico,
- fornire informazioni attraverso l'esame in vitro di campioni provenienti dal corpo umano, inclusi sangue e tessuti donati,

e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi.

Si considerano dispositivi medici anche i seguenti prodotti:

- dispositivi per il controllo del concepimento o il supporto al concepimento,
- i prodotti specificamente destinati alla pulizia, disinfezione o sterilizzazione dei dispositivi di cui all'articolo 1, paragrafo 4, e di quelli di cui al primo comma del presente punto

Cosa è un Dispositivo su misura⁴?

«Dispositivo su misura»: qualsiasi dispositivo fabbricato appositamente sulla base di una prescrizione scritta di qualsiasi persona autorizzata dal diritto nazionale in virtù della sua qualifica professionale, che indichi, sotto la responsabilità di tale persona, le caratteristiche specifiche di progettazione, e che è destinato a essere utilizzato solo per un determinato paziente esclusivamente al fine di rispondere alle sue condizioni ed esigenze individuali.

I dispositivi fabbricati in serie che devono essere adattati per soddisfare le esigenze specifiche di un utilizzatore professionale e i dispositivi che sono fabbricati in serie mediante processi di fabbricazione industriale conformemente alle prescrizioni scritte di qualsiasi persona autorizzata non sono tuttavia considerati dispositivi su misura;

Si propongono alcuni commenti alla definizione di dispositivo su misura:

Prescrizione scritta: si rileva la necessità di un documento che riporti, almeno:

- identificazione del paziente;
- identificazione della persona che prescrive (e della sua qualifica);
- caratteristiche specifiche di progettazione;
- condizioni ed esigenze del paziente;

⁴ Regolamento 2017/745 articolo 2 punto 3

Si fa notare, inoltre, che per motivi di rintracciabilità del documento è sempre opportuno riportare la data in cui è stato scritto e l'eventuale centro di affiliazione del prescrivente.

Di conseguenza, e anche a scopo di gestire meglio la qualità e quantità di informazioni trasmesse, si determina la necessità di avere a disposizione, in un centro di AM di dispositivi su misura, una procedura e/o una modulistica adeguata alla emissione di una prescrizione di dispositivo medico su misura. Il MDR 2017/745 non ha modificato i criteri per la fornitura dei dispositivi medici: questi possono essere rilasciati solo dietro prescrizione medica. La modulistica per l'emissione di un dispositivo medico su misura può essere quindi disposta solo da un medico chirurgo, ovvero laureato in medicina e chirurgia, abilitato all'esercizio della professione ed iscritto all'Albo professionale⁵. Si distingueranno quindi due responsabilità. La prima è in carico al medico ed è strettamente riferita a quanto riportato sulla prescrizione. La seconda responsabilità che si viene a delineare è in carico al fabbricante ed è relativa al rispetto dei requisiti essenziali di sicurezza e al controllo del processo di fabbricazione⁶.

Persona autorizzata dal diritto nazionale in virtù della sua qualifica professionale: in questo caso, in Italia, è opportuno fare riferimento all'elenco delle professioni sanitarie pubblicato dal Ministero della Salute⁷.

Responsabilità della persona autorizzata: in questo caso, è da notare come la responsabilità della prescrizione sia riferita alla persona che prescrive. Resta comunque valida la responsabilità del fabbricante relativa al rispetto dei requisiti essenziali di sicurezza e al controllo del processo di fabbricazione⁸.

Caratteristiche specifiche di progettazione: nel MDR non vi sono dettagli o note esplicative, potrebbe essere opportuno però fare riferimento alle caratteristiche descrittive dei dispositivi, elencate per una valutazione di equivalenza tra dispositivi medici⁹. In questa sezione del MDR, vengono elencate caratteristiche tecniche, biologiche e cliniche. Utilizzando questo riferimento, caratteristiche caratterizzanti "le condizioni ed esigenze individuali" possono essere ad esempio: gravità e stadio della malattia, parte del corpo, età, anatomia e fisiologia. Questa interpretazione è particolarmente illuminante per quanto riguarda i dispositivi su misura ottenuti con AM, in cui il fine di rispondere ad esigenze individuali è tipicamente molto legato al fine di adattarsi alla specifica anatomia del paziente.

⁵ MDR Capo I – Articolo 1 – Punto 15

⁶ MDR Allegato XIII PROCEDURA PER I DISPOSITIVI SU MISURA (punto 1, settimo capoverso; punto 3)

⁷ http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=91&area=professioni-sanitarie&menu=vuoto

⁸ MDR Allegato XIII PROCEDURA PER I DISPOSITIVI SU MISURA (punto 1, settimo capoverso; punto 3)

⁹ MDR Allegato VIX VALUTAZIONE CLINICA E FOLLOW-UP CLINICO POST-COMMERCIALIZZAZIONE (punto 3)

Cosa è un Dispositivo prodotto in serie?

Si può considerare una produzione “in serie” quando il numero di pezzi da produrre è elevato e i lotti o i dispositivi identificati con numero di serie si ripetono consecutivamente uguali nel tempo.

Cosa è un Dispositivo prodotto in scala industriale?

La Corte Europea [Joined Cases C-544/13 and C-545/13 Abcur and Case C-276/15 Hecht-Pharma] ha fornito per fabbricazioni di farmaci una descrizione di un processo industriale, riportata di seguito.

"Tale processo è caratterizzato in generale da una serie di operazioni, che possono essere, in particolare, meccaniche o chimiche, al fine di ottenere una quantità significativa di un prodotto standardizzato".

"La produzione standardizzata di quantità significative di un medicinale da immagazzinare e vendere all'ingrosso e la produzione su larga scala o seriale di formule magistrali in lotti sono caratteristiche della preparazione industriale o della fabbricazione mediante un metodo che implica un processo industriale"

NOTA: Le definizioni di “produzione in serie” e di “scala industriale” sono significative per identificare la possibilità, per un centro di AM ospedaliero, di accedere o meno alle deroghe previste dal MDR 2017/745.

Come si possono dunque classificare i dispositivi medici prodotti con tecniche di AM?

Come sopra accennato, i dispositivi medici prodotti con tecniche di AM potranno essere sia “in serie” che “su misura”, a seconda che siano stati progettati per la popolazione generale di pazienti o specificatamente per soddisfare le esigenze e le condizioni individuali.

Vediamo, sulla base delle definizioni di cui sopra e di quanto trattato nei capitoli precedenti, alcuni esempi.

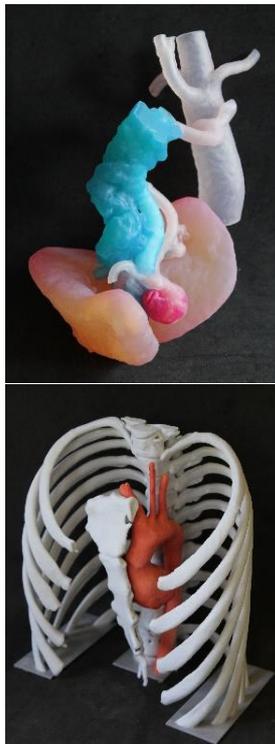
Modelli anatomici didattici



Si tratta di modelli di organi, parti anatomiche, distretti corporei, etc. che non sono realizzati al fine di terapia o diagnosi, ma che servono per fini puramente didattici.

Non ricadono nella definizione di “dispositivo medico” o di “accessorio” per cui ad essi non si applicano le prescrizioni della legislazione vigente in materia.

Modelli anatomici per la preparazione dell'intervento

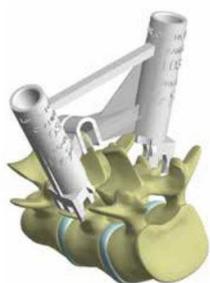


Si tratta sempre di modelli anatomici, quindi di dispositivi che non verranno in contatto con il paziente durante l'intervento o che non verranno impiantati nel paziente. Sono però utilizzati per preparare l'intervento chirurgico.

La natura giuridica di tali prodotti è oggi oggetto di discussione: alcuni ritengono, infatti, che si tratti di dispositivi medici in quanto facenti parte di un processo di cura, mentre altri considerano che non essendo dispositivi impiegati "sull'uomo" non debbano farsi rientrare nella nozione di dispositivi medici, ciò in linea anche con quanto previsto a riguardo dalla FDA. L'opinione dell'agenzia governativa statunitense è, infatti, di regolare il software utilizzato per la ricostruzione virtuale del modello, ed altresì le stampanti 3D utilizzate per la produzione (che nell'UE sono disciplinate dalla Direttiva macchine 2006/42/CE), ma non i modelli stampati. **NB: All'interno della presente Linea Guida facciamo l'ipotesi più stringente di considerare i modelli per pianificazione chirurgica come dispositivi medici.**

In Europa, poi, ai sensi del Regolamento UE 2017/745, il software destinato a fornire informazioni utilizzate per prendere decisioni a fini diagnostici o terapeutici rientra nella classe IIa, a meno che tali decisioni abbiano effetti tali da poter causare il decesso o un deterioramento irreversibile delle condizioni di salute di una persona, nel qual caso rientra nella classe III, o un grave deterioramento delle condizioni di salute di una persona o un intervento chirurgico, nel qual caso rientra nella classe IIb.

Guide chirurgiche



Si tratta di oggetti realizzati per consentire il posizionamento preciso di strumenti chirurgici o dispositivi medici impiantabili durante un intervento. Vengono realizzati tipicamente sulla base delle misure specifiche di un determinato paziente e rimangono in posizione per il tempo necessario all'esecuzione dell'intervento, dopodiché vengono rimossi.

Anche questi dispositivi, **essendo realizzati sulla base delle caratteristiche specifiche di un determinato paziente, ricadono nella casistica dei dispositivi su misura.**

Dispositivi indossabili o impiantabili realizzati su misura



Si tratta di dispositivi realizzati a partire dalle caratteristiche fisiche di un determinato paziente e destinati ad essere impiegati sullo stesso in quanto da lui indossati, o impiantati all'interno del suo corpo.

Poiché per definizione sono realizzati sulla base delle caratteristiche specifiche di un determinato paziente, ricadono nella casistica dei dispositivi su misura.

Dispositivi prodotti in serie



Si tratta di dispositivi medici per i quali le tecniche di fabbricazione con tecnologia additiva si rivelano particolarmente vantaggiose, ma che non vengono realizzati in modo specifico per un determinato paziente.

Dal punto di vista regolatorio **vengono inquadrati come qualsiasi altro dispositivo medico, indipendentemente dalla tecnica realizzativa impiegata.** Ad essi si applicheranno le prescrizioni previste dalla legislazione vigente in base a destinazione d'uso, caratteristiche, classe di rischio, etc. Naturalmente occorre tenere in considerazione le peculiarità delle tecniche di stampa 3D adottate (materiali, biocompatibilità, sterilità, etc.).

4.2. Gli obblighi dei fabbricanti di dispositivi medici realizzati in stampa 3D

Come tutti i dispositivi medici, anche i dispositivi ottenuti da AM devono rispettare i **Requisiti Essenziali** previsti dal MDR 2017/745, che presenta importanti novità rispetto all'attuale Direttiva soprattutto relativamente agli obblighi di dimostrazione di beneficio clinico.

Gli obblighi dei fabbricanti si possono riassumere con tre parole chiave: **sicurezza, beneficio, qualità.**

La dimostrazione di aver adempiuto a questi obblighi avviene attraverso la applicazione di standard internazionali.

Per la dimostrazione di **sicurezza**, i progettisti hanno a disposizione lo standard ISO 10993 relativo alla biocompatibilità dei materiali, diversi standard relativi alla convalida

dei cicli di sterilizzazione, diversi standard (anche prodotto-specifici) relativi ai test da carico.

Lo standard **ISO 10993 è relativo alla valutazione biologica dei dispositivi medici destinati ad essere utilizzati in contatto diretto o indiretto con il corpo del paziente (o dell'utilizzatore) avendo come obiettivo primario la sua sicurezza.** Considerando la struttura sanitaria come fabbricante di dispositivi medici, la valutazione della biocompatibilità è sua responsabilità e pertanto è tenuta ad un'adeguata pianificazione dei test biologici sui materiali da utilizzare. Secondo la ISO 10993-1 il primo passo fondamentale consiste in una completa valutazione dei rischi di biocompatibilità del dispositivo rispetto alla sua natura e alla durata del contatto con il corpo umano. In questi termini la norma categorizza i dispositivi in:

- Dispositivi non a contatto (standard non applicabile);
- Dispositivi a contatto con pelle, membrane mucose intatte, superfici lese e compromesse;
- Dispositivi a contatto con l'esterno, includendo dispositivi che fungono da condotto per l'ingresso nel sistema vascolare, dispositivi a contatto con tessuto osseo o sistemi polpa/dentina e infine dispositivi a contatto con il sangue circolante;
- Dispositivi impiantabili a contatto con tessuto/ossa e sangue.

Successivamente la norma richiede anche di categorizzare i dispositivi in base alla durata del contatto.

I risultati dell'analisi del rischio sono il punto di partenza per la pianificazione dei test biologici sui materiali di cui la struttura sanitaria intende rifornirsi. A questo livello lo standard internazionale propone una serie di test di valutazione iniziali, seguiti da test più specifici legati alla categorizzazione dei dispositivi finiti.

Si suggerisce di definire una serie di test cui i materiali devono essere sottoposti indipendentemente dal dispositivo medico che si intende realizzare e poi una pianificazione più specifica a seconda delle esigenze della struttura. In alternativa, è possibile valutare la disponibilità sul mercato di materiali che siano già dotati di informazioni relative ai risultati di questi test, tipicamente riportate nella scheda tecnica del materiale.

I test proposti, che sono applicabili anche per i materiali di dispositivi che non sono destinati all'impianto in essere umano, ma che verranno utilizzati a contatto con il corpo (es. guide chirurgiche), sono:

- ISO 10993-3: Test per genotossicità, carcinogenicità e tossicologia riproduttiva;
- ISO 10993-4: Selezione di test per l'interazione con il flusso sanguigno;
- ISO 10993-5: Test per citotossicità *in vitro*;
- ISO 10993-10: Test per irritazione e sensibilizzazione cutanea;

- ISO 10993-11: Test di tossicità sistemica;
- ISO 10993-13: Identificazione e quantificazione dei prodotti di degradazione di dispositivi medicali polimerici;
- ISO 10993-18: Caratterizzazione chimica dei materiali.

Con riferimento alle tecnologie di AM attualmente disponibili, è possibile realizzare prototipi o parti finali di componenti e attrezzature idonei al contatto con pazienti, ambienti operatori, farmaci e alimenti impiegando materiali sterilizzabili già in uso nella pratica clinica, ma non prodotti con tecniche AM, quali:

- Acrilonitrile Butadiene Stirene (ABS);
- Policarbonato (PC);
- Polifenilsulfone (PPSF);
- Titanio;
- Cromo-Cobalto.

Al momento ci sono molti prodotti commerciali realizzati a partire dai materiali citati; inoltre, le aziende produttrici ne garantiscono anche la conformità a standard internazionali in ambito di biocompatibilità. In questi termini, potrebbe essere utile per una struttura sanitaria acquistare materiali che siano già stati sottoposti ai test prima citati. A livello commerciale questo si traduce nell'acquisto di materiali certificati in conformità a:

- **ISO 10993** (citato sopra);
- **Classe USP VI** (standard statunitense per la conformità a prove di citotossicità, reattività intracutanea, tossicità sistemica acuta e impianto intramuscolare);
- Ove non vi fosse la possibilità di ricevere certificazioni di tipo medicale, è comunque opportuno, solo per materiali di basso livello di rischio, fare riferimento a **NSF 51 sulla sicurezza alimentare**.

Inoltre, è suggeribile che una struttura sanitaria acquisti materiali che siano già stati sottoposti ai test relativi alla sterilizzabilità. In alcuni casi, il produttore garantisce la **resistenza del materiale alle temperature e/o agli agenti necessari alla sterilizzazione** in ambito sanitario.

I materiali sterilizzabili destinati alla stampa 3D citati vengono, infatti, impiegati nella realizzazione di guide e dime chirurgiche, protesi temporanee o finali (se create in materiali biocompatibili), strumenti medicali, packaging farmaceutico e alimentare.

La sterilizzazione degli oggetti può avvenire tipicamente (ma non esclusivamente) attraverso **autoclave, ossido di etilene (EtO), perossido di idrogeno o radiazioni gamma**. Ciò che differenzia principalmente queste quattro tecniche è la temperatura utilizzata durante il processo di sterilizzazione: in particolare la lavorazione in autoclave raggiunge una temperatura elevata, tipicamente tra i 121 °C e i 132 °C, mentre per le altre tre metodologie si arriva ad una temperatura massima di circa 60 °C.

La sterilizzazione rappresenta un esempio di procedura particolare (cosiddetto processo “speciale”) che non può essere verificata da prove ed ispezioni sui dispositivi stessi. Per comprovarne l'efficacia, occorre sorvegliare tutti i parametri che influenzano lo svolgimento del processo. Si può, quindi, concludere che rispettando questi parametri si ottiene un'efficacia riproducibile del processo. Per questa ragione, è necessario **convalidare il processo di sterilizzazione** prima della sua applicazione, controllare sistematicamente la prestazione della procedura e mantenere l'attrezzatura. Per garantire che i parametri utilizzati durante la convalida non siano modificati oltre i limiti ammissibili durante l'ulteriore funzionamento di *routine*, sono indispensabili controlli sistematici, lavori di ispezione e di manutenzione. La riuscita del processo di sterilizzazione può essere garantita soltanto se il materiale da sterilizzare si trova in condizioni ottimali a livello di pulizia macroscopica e di carica microbica prima del processo di sterilizzazione.

La sterilizzazione a vapore mediante autoclave è quella più diffusa nell'ambito sanitario essendo poco costosa e non tossica e data la sua buona capacità di penetrazione. Nella sterilizzazione a vapore, la convalida viene considerata un processo complesso, che parte dall'accettazione in servizio della sterilizzatrice e prosegue con la qualifica di prestazione (EN 554, 3.29):

- Accettazione in servizio (*commissioning*);
- Qualificazione della prestazione;
- Rinnovo della qualificazione della prestazione;
- Carico di sterilizzazione;
- Schema di carico;
- Carico di riferimento.

In ambito ospedaliero potrebbe risultare difficile aderire strettamente alla norma EN 554 a causa della grande varietà di dispositivi da sterilizzare ed anche perché in pratica i carichi di sterilizzazione (paragrafo 5.5 della norma EN554) e gli schemi di carico (paragrafo 5.6 della norma EN554) variano enormemente. I carichi misti sono normalmente standardizzati nel modo migliore possibile e sono composti in maniera da evitare problemi in relazione all'evacuazione dell'aria, la condensazione, il disseccamento, il rischio di surriscaldamento. Per tutti questi motivi sarebbe opportuno che la struttura sanitaria **pianifichi un ciclo di sterilizzazione esclusivamente dedicato**

ai prodotti derivanti da AM. Il ciclo così impostato sarà associato ad un carico composto esclusivamente da questi prodotti in modo da garantire la sterilizzazione preservando l'integrità e la rintracciabilità.

Il processo di AM presenta sfide particolari per la convalida del ciclo di sterilizzazione poiché spesso i materiali disponibili presentano criticità nella esposizione a molti agenti sterilizzanti. Si pensi ad esempio alla difficoltà di sterilizzare molte plastiche in autoclave o con radiazioni ionizzanti. Inoltre, molti centri non dispongono dei volumi produttivi che renderebbero adeguati cicli di sterilizzazione tipici dell'industria, come la sterilizzazione EtO o raggi gamma.

Dovrebbe essere valutato, per prima cosa, se utilizzare un ciclo di sterilizzazione basato sul metodo *overkill*, come ad esempio cicli in autoclave o sterilizzazione chimica a freddo, o se invece non sia più opportuno un ciclo di sterilizzazione in cui il calcolo della dose sterilizzante sia direttamente correlato alla carica microbiologica del prodotto (si pensi ad esempio alla sterilizzazione raggi gamma). Sterilizzazioni validate con metodo *overkill* hanno il vantaggio di non richiedere il controllo dello stato microbiologico del prodotto in ingresso e, di conseguenza, non rendono strettamente necessaria la produzione in camere a contaminazione controllata. Sono però molto difficili da adeguare alle esigenze specifiche del centro. Sterilizzazioni validate, invece, in coerenza con il *bioburden* atteso del prodotto, pur consentendo di personalizzare il ciclo alle esigenze del produttore del dispositivo, richiedono di garantire una certa invarianza nel carico di sterilizzazione e nel livello di *bioburden* in ingresso al ciclo. Questa richiesta può essere una grossa sfida per centri che non operano in camera bianca.

Sempre per quanto riguarda la sicurezza, i fabbricanti hanno, inoltre, l'obbligo di definire un **piano di manutenzione adeguato**¹⁰ per i macchinari coinvolti nei processi AM e nella post-produzione.

L'applicazione di questi standard di sicurezza non può derogare dalla applicazione dello standard **ISO 14971 relativo alla gestione del rischio**, che impatta in particolare le attività di scelta dei materiali, progettazione e test di qualità. L'applicazione di questo standard, in generale, assiste il fabbricante di dispositivi medici nell'identificazione delle situazioni di pericolo, nella stima e nella valutazione dei rischi e, infine, nella definizione e valutazione delle misure di controllo che decide di intraprendere. L'applicazione di questo standard consente di dimostrare che il fabbricante ha provveduto a compilare una lista dei pericoli noti e prevedibili associati al dispositivo (o famiglia di dispositivi) prodotti con tecnologie di AM, ed è giunto a definire tutti i possibili rischi cui il paziente può essere esposto. I materiali, le tecnologie di AM utilizzate, la formazione degli operatori, le procedure di lavoro sono tutti fattori fondamentali dell'analisi e rappresentano anche il punto di partenza per la definizione delle eventuali misure di

¹⁰ ISO 13485:2016

controllo da intraprendere nel caso i rischi identificati risultino inaccettabili. La struttura sanitaria, in qualità di fabbricante di dispositivi medici su misura risulta, inoltre, facilitata nel soddisfare i requisiti dello standard ISO 14971 per quanto riguarda le attività in produzione e post-produzione. La raccolta di informazioni, la relativa elaborazione e l'intraprendere delle azioni concrete in tempi molto brevi sono attività che in questo contesto possono essere portate avanti in maniera molto efficiente e diretta rispetto ad un fabbricante di dispositivi medici su misura tradizionale. Un'opportuna e aggiornata documentazione rispetto alle attività descritte, così come richiesta da ISO 14971 consente di dimostrare la proattività della struttura nel garantire la tutela del paziente.

Per la dimostrazione di **beneficio**, i progettisti hanno a disposizione lo standard **ISO 14155 relativo alle buone pratiche di sperimentazione clinica per i dispositivi medici**. Il risultato dell'applicazione di questo standard consente di dimostrare che vi è una relazione statisticamente significativa tra la adeguata performance tecnica del dispositivo e l'effettivo beneficio clinico al paziente. Si passa, dunque, da indicatori di tipo tecnico a indicatori di tipo clinico. Tipicamente, questa relazione viene valutata in studi di piccola numerosità, sebbene adeguata ad una buona valutazione statistica. Questi studi dovrebbero comprendere sia **endpoint di sicurezza** (spesso misurati anche in termini di malfunzionamenti tecnici) che **endpoint di efficacia clinica**.

Il risultato della applicazione di questo standard consente di dimostrare che il dispositivo ottiene, nella popolazione campione, un beneficio clinico dimostrabile e significativamente superiore al rischio potenziale di utilizzo. È rilevante notare che il beneficio clinico può essere espresso sia relativamente alla salute (o qualità di vita) del singolo paziente, che ad un impatto positivo sulla gestione del percorso terapeutico tramite indicatori di Health Technology Assessment (HTA)¹¹.

4.3. Derghe parziali per istituzioni sanitarie

Il nuovo Regolamento 2017/745 introduce poi all'art 5 una disciplina specifica nel caso in cui una istituzione sanitaria realizzi al suo interno dispositivi medici (in serie o su misura) che vengono utilizzati per i pazienti della struttura.

La ratio di tale disciplina può essere rinvenuta al Considerando 30¹² che così dichiara:

(30) *“Le istituzioni sanitarie dovrebbero avere la possibilità di fabbricare, modificare e utilizzare internamente dispositivi, rispondendo in tal modo, su scala non industriale, alle esigenze specifiche dei gruppi di pazienti destinatari che non possono essere soddisfatte*

¹¹ Ref. MEDDEV 2.7.1 rev 4 paragrafo A.7.2 c)

¹² Con il termine “considerando” si fa riferimento ai commenti che precedono la legislazione e che ne spiegano le motivazioni per cui è stata definita. Il numero tra parentesi si riferisce al numero del commento

con risultati del livello adeguato da un dispositivo equivalente disponibile sul mercato. In tale contesto, è opportuno prevedere che talune disposizioni del presente regolamento non siano applicate per quanto riguarda i dispositivi medici fabbricati e utilizzati esclusivamente nell'ambito di istituzioni sanitarie, compresi ospedali e istituzioni, quali laboratori e istituti di salute pubblica che sostengono il sistema sanitario e/o rispondono alle esigenze dei pazienti, ma che non si occupano direttamente del trattamento o della cura dei pazienti, dal momento che gli obiettivi del presente regolamento sarebbero comunque soddisfatti in modo adeguato. È opportuno rilevare che il concetto di «istituzione sanitaria» non comprende le aziende i cui obiettivi principali dichiarati sono collegati alla salute e a stili di vita sani, per esempio palestre, terme, centri benessere e centri fitness. Di conseguenza, la deroga applicabile alle istituzioni sanitarie non si applica a tali aziende.”

Che cosa è una istituzione sanitaria in Italia?

Nel nostro ordinamento non esiste una vera e propria definizione di “istituzione sanitaria” (o, almeno, non nei termini così generali di cui al Regolamento 2017/745 che, infatti, definisce le istituzioni sanitarie semplicemente come “organizzazioni il cui fine principale è la cura o il trattamento di pazienti o la promozione della salute pubblica”).

Ciò detto, per quanto attiene al profilo pubblicistico, l’architettura del nostro Servizio Sanitario Nazionale, e degli enti che lo compongono, è definita nella L. n. 833/1978, la quale identifica il complesso delle funzioni, delle attività e dei servizi assistenziali gestiti ed erogati con oneri a carico dello Stato. Esso è costituito, sostanzialmente, dai vari servizi sanitari regionali nonché dagli enti e istituzioni di rilievo nazionale chiamati a garantire l’assistenza sanitaria ovvero la tutela o salvaguardia della salute dei cittadini, qualificata dalla nostra Carta Costituzionale (all’art. 32, come diritto fondamentale dell’individuo e interesse della collettività). Accanto alle figure pubbliche vi sono, poi, le realtà private, ossia tutti quei soggetti giuridici che, sulla base di una autorizzazione sanitaria rilasciata dalla Regione, sono abilitati a svolgere servizi di cure e assistenza alla persona (ambulatori privati, strutture sanitarie private, studi mono-professionali, etc.).

Possiamo, quindi, affermare che, pur nella diversità e variabilità dei regimi giuridici di riferimento (pubblico/privato), rientrano nella categoria di “istituzione sanitaria”, a titolo esemplificativo:

- Aziende Unità Sanitarie Locali (AUSL);
- Strutture Ospedaliere;
- Strutture Ambulatoriali;
- Strutture Sanitarie (pubbliche/private);
- Studi mono-professionali, etc.

Dai “considerando” del MDR si evince che il concetto di “istituzione sanitaria” non comprende le aziende i cui obiettivi principali dichiarati siano collegati alla salute e a stili di vita sani, per esempio palestre, terme, centri benessere e centri fitness. Di conseguenza, l’Art.5 MDR non si applica a tali aziende.

Per quanto attiene al concetto di “azienda” si ritiene che il Regolamento lo utilizzi, in senso “atecnico”, per fare riferimento a tutti quei soggetti giuridici (siano essi costituiti in forma di società di capitali, di società di persone, fondazioni, enti o altre tipologie) titolari dell’esercizio di una delle attività indicate sopra (che attengono al concetto di “wellness” più che a quello di “sanità” in senso stretto).

Cosa può fare una istituzione sanitaria?

Nel MDR si dichiara la possibilità¹³ per le istituzioni sanitarie di fabbricare dispositivi medici che vengono poi utilizzati all’interno della struttura stessa. I dispositivi che vengono fabbricati ed utilizzati nelle istituzioni sanitarie si considerano non “immessi in commercio” ma solo “messi in servizio”¹⁴ cioè resi disponibili all’utilizzatore finale. La messa in servizio implica però una serie di responsabilità, da parte della istituzione che ha reso disponibile il dispositivo all’ utilizzatore.

Se, infatti, le organizzazioni che producono¹⁵ dispositivi in scala industriale sono sottoposte a tutti gli obblighi dei fabbricanti descritti nel MDR, le istituzioni sanitarie, invece, possono godere di una deroga agli obblighi completi, in caso esse:

- producano dispositivi in scala non industriale;
- non trasferiscano i dispositivi ad un’altra persona giuridica.

Ne deriva l’obbligo, per le istituzioni sanitarie, di produrre dispositivi **solo per i propri pazienti e non per la distribuzione a terzi**. Inoltre, le istituzioni sanitarie non dovrebbero produrre per lotti né formare un magazzino a scopi logistici e distributivi, ma solo allo scopo di soddisfare le esigenze interne. In questo caso, le istituzioni sono tenute comunque ad una serie di attività. Si elencano le principali attività richieste, in forma riassuntiva¹⁶ rispetto a quanto richiesto nel MDR.

- Devono sempre **rispettare gli obblighi di sicurezza** descritti nell’Allegato I del MDR (questo allegato è sempre applicabile, a qualsiasi dispositivo e a qualsiasi fabbricante). Da qui l’esigenza, per ciascun dispositivo o almeno per ciascun gruppo di dispositivi, di valutare quali requisiti siano applicabili e, per ciascun requisito

¹³ MDR Articolo 5, punto 4

¹⁴ MDR Articolo 2, punto 29 «messa in servizio»: fase in cui un dispositivo, diverso da un dispositivo oggetto di indagine, è stato reso disponibile all’utilizzatore finale in quanto pronto per il primo utilizzo sul mercato dell’Unione secondo la sua destinazione d’uso

¹⁵ MDR Articolo 5, punto 5 ultimo capoverso

¹⁶ Si veda MDR Articolo 5, punto 5 per l’elenco completo

applicabile, quali norme internazionali e quali linee guida interne debbano essere rispettate. A questo proposito, deve essere disponibile una documentazione sufficientemente dettagliata da consentire alla autorità competente di accertare l'effettivo rispetto dei requisiti essenziali.

- Devono garantire che la fabbricazione e l'utilizzo dei dispositivi avvengano secondo **sistemi adeguati di gestione della qualità**. Da qui l'esigenza di una linea guida per buone pratiche nell'uso di tecnologie di AM per quelle istituzioni sanitarie che sono interessate ad avere un proprio laboratorio interno.
- Devono giustificare l'esigenza specifica del gruppo di pazienti, mostrando come **non esistano alternative sul mercato**. Un esempio di tale giustificazione potrebbe, per un centro di AM, essere basata sulla capacità del centro di produrre dispositivi (su misura o non) in **tempi estremamente rapidi e compatibili con le esigenze del paziente**. Inoltre, prima della effettiva produzione, il centro potrebbe garantire una grande flessibilità nella valutazione dei file di progettazione da parte del prescrivente. Questa valutazione potrebbe essere ulteriormente giustificata mostrando come sul territorio non vi siano aziende dotate della stessa tecnologia o della stessa capacità logistica. Per quanto riguarda i dispositivi su misura, questa analisi può essere semplicemente basata sulla verifica di fabbricanti di dispositivi su misura registrati attualmente (a gennaio 2021 nella categoria dei fabbricanti di dispositivi medici su misura, categoria "altro" risultavano 31 iscritti) sul sito del Ministero della Salute. Resta da valutare se in futuro queste informazioni saranno parzialmente disponibili su Eudamed¹⁷, Banca dati europea dei dispositivi medici a cura della Commissione, oppure ancora solo localmente¹⁸ in ciascuno Stato Membro.
- Devono **valutare l'esperienza acquisita** mediante l'utilizzazione clinica dei dispositivi e adottare tutte le azioni correttive necessarie.
- Devono, per ciascun paziente, mantenere e dove richiesto fornire alla autorità competente una **documentazione** comprendente: uso del dispositivo, giustificazione della loro fabbricazione, modifica e utilizzo. Ne deriva la necessità, per l'istituzione sanitaria, di creare una serie di documenti coerenti tra loro che descrivano la storia della prescrizione, costruzione ed uso del dispositivo: all'interno delle buone pratiche, quindi, sono da inserire anche procedure per la creazione e la archiviazione di tali documenti.

¹⁷ MDR Articolo 31, non vi è obbligo di registrazione dei fabbricanti di dispositivi su misura in Eudamed

¹⁸ MDR Articolo 21

Cosa significa “trasferire ad una altra persona giuridica”?

Uno dei temi centrali, atto a rappresentare il discrimine fra le attività di “messa in servizio” e di “immissione in commercio” – con tutto ciò che ne consegue – è rappresentato dalla nozione di “trasferimento ad altra persona giuridica”.

Nel linguaggio giuridico, con il termine “persona” si indica un soggetto titolare di diritti e obblighi e dotato di una particolare capacità giuridica.

Accanto alle persone fisiche (ossia i singoli individui) vi sono le persone giuridiche, ossia quegli organismi unitari, caratterizzati da una pluralità di individui o da un complesso di beni, ai quali viene riconosciuta dal diritto capacità di agire in vista di scopi leciti e determinati (fra lei quali rientrano, indiscutibilmente, anche le strutture sanitarie - pubbliche o private che siano).

Le persone giuridiche sono identificate, in maniera univoca (esattamente come avviene per le persone fisiche), per il tramite di un Codice Fiscale. Quando, dunque, si parla di “trasferimento ad altra persona giuridica” si ritiene di poter affermare che siano ricomprese in questa fattispecie le ipotesi nelle quali il dispositivo venga trasferito ad un soggetto giuridico differente, dotato cioè di una personalità giuridica diversa (e, dunque, di un diverso Codice Fiscale).

Per quanto attiene, in particolare, al caso delle Aziende Unità Sanitarie Locali (USL) – che, come noto, raggruppano al proprio interno numerosi presidi ospedalieri e realtà ambulatoriali dislocati sul territorio di riferimento – è da ritenere che, essendo ciascuno dei presidi e delle realtà ambulatoriali raggruppato sotto l’Azienda di riferimento (dotata, essa sola, di un proprio Codice Fiscale), l’eventuale passaggio di dispositivi dall’uno all’altro dei presidi interni alla stessa Azienda possa farsi rientrare nel concetto di “messa in servizio”, non configurandosi, di contro, alcuna immissione in commercio.

4.4. La documentazione richiesta alle istituzioni sanitarie in deroga

Nella produzione di dispositivi medici su misura, l’ospedale sposta il suo ruolo da utilizzatore a fabbricante: deve quindi redigere, tenere aggiornata e rendere disponibile la documentazione, in conformità all’Allegato XIII del MDR¹⁹. La documentazione deve contenere:

- il nome e l’indirizzo del fabbricante e di tutti i luoghi di fabbricazione;
- i dati che consentono di identificare il dispositivo in questione. A tale scopo deve essere pensato e realizzato un sistema di tracciabilità;
- una dichiarazione secondo cui il dispositivo è destinato a essere utilizzato esclusivamente da un determinato paziente o utilizzatore, identificato mediante il

¹⁹ MDR Capo 1, articolo 10, punto 5 – MDR Allegato XIII, punto 2

nome, un acronimo o un codice numerico, in conformità a quanto espresso dal regolamento generale sulla protezione dei dati n. 2016/679;

- il nome della persona che ha prescritto il dispositivo e che vi è autorizzata dal diritto nazionale in virtù delle sue qualifiche professionali e, se del caso, il nome dell'istituzione sanitaria in questione;
- le caratteristiche specifiche del prodotto indicate nella prescrizione;
- una dichiarazione secondo cui il dispositivo in questione è conforme ai requisiti generali di sicurezza e prestazione stabiliti nell'Allegato I e, se del caso, l'indicazione dei requisiti generali di sicurezza e prestazione che non sono stati interamente rispettati, con debita motivazione;
- se del caso, l'indicazione che il dispositivo contiene o incorpora una sostanza medicinale, compreso un derivato dal sangue o dal plasma umani, o tessuti o cellule di origine umana o di origine animale di cui al regolamento (UE) n. 722/2012.

Al fine di rendere tracciabile il dispositivo medico su misura, devono essere prodotti i seguenti documenti:

- **etichetta** contenente:
 - i dati del fabbricante;
 - un codice identificativo che identifichi in maniera univoca il dispositivo;
 - la data di realizzazione;
- **dichiarazione di conformità** in duplice copia contenente:
 - i dati contenuti nell'etichetta; comprensivi di:
 - i. il nome e l'indirizzo dell'istituzione sanitaria in cui i dispositivi sono fabbricati;
 - ii. le informazioni necessarie per identificare i dispositivi;
 - la conformità alle specifiche indicate dal medico prescrivente, di cui deve essere indicato il nominativo;
 - la dicitura “DISPOSITIVO MEDICO SU MISURA FABBRICATO AD USO ESCLUSIVO DI”, in cui indicare nome e cognome del paziente;
 - una dichiarazione che i dispositivi soddisfano i requisiti generali di sicurezza e prestazione di cui all'allegato I del MDR e, se del caso, informazioni sui requisiti che non sono pienamente soddisfatti, con la relativa giustificazione motivata;

L'etichetta, oltre al formato classico adesivo sull'oggetto o inclusa nel processo di produzione dell'oggetto stesso, dovrebbe essere emessa anche in formato tale da poter essere apposta in cartella clinica, nel caso in cui il dispositivo medico su misura sia impiantabile. La dichiarazione di conformità dovrebbe, invece, essere emessa in duplice copia, in quanto una copia verrà conservata dalla struttura ed una verrà consegnata al paziente.

Vi sono, inoltre, da tenere in considerazione i seguenti documenti scritti:

- **Descrizione del processo di fabbricazione;**
- **Dati di progettazione e di prestazione** di ciascun dispositivo, compresa la destinazione d'uso;
- **Procedure del sistema qualità;** si elencano le principali:
 - Identificazione e gestione dei fornitori;
 - Approvvigionamento;
 - Progettazione del dispositivo: giustificazione della necessità del dispositivo, uso del dispositivo, giustificazione della fabbricazione, modifica e utilizzo;
 - Produzione, identificazione e rintracciabilità;
 - Gestione degli strumenti e delle apparecchiature di produzione (manutenzione, calibrazione);
 - Gestione della formazione del personale;
 - Valutazione della esperienza (sorveglianza e vigilanza).



5. LE BUONE PRATICHE DI FABBRICAZIONE ADDITIVA

I sistemi di qualità (buone pratiche) sono linee guida messe a disposizione delle parti interessate da organismi internazionali riconosciuti. Per il settore biomedicale, la linea guida di buone pratiche più diffusa ed autorevole è la norma ISO 13485: 2016.

La norma contiene indicazioni per la creazione e gestione di una serie di procedure, destinate a gestire in modo controllato e ripetibile una organizzazione biomedicale. I capitoli più operativi di questa norma indicano come gestire la produzione di dispositivi medici in modo da assicurarne un livello di qualità costante e come gestire la progettazione di nuovi dispositivi. Altre sezioni della norma presentano, inoltre, indicazioni sulla gestione del personale, degli strumenti ed apparecchiature, delle attività di approvvigionamento.

La norma ISO 13485:2016 (armonizzata come EN ISO 13485:2016 e ripubblicata in Italia come UNI CEI EN ISO 13485:2016) è indicata, in Europa, come una delle norme armonizzate: di conseguenza, la applicazione di questa norma è adeguata a dimostrare il rispetto dei requisiti del Regolamento MDR 2017/745. Per semplicità, nel seguito faremo sempre riferimento alla norma internazionale ISO 13485:2016.

Il presente capitolo viene strutturato secondo i paragrafi della norma internazionale ISO 13485:2016 che descrive i requisiti per sistemi di gestione per la qualità per aziende biomedicali, a scopi regolatori. Non tutte le clausole della norma sono applicabili a prodotti ottenuti con AM e non tutte le clausole sono applicabili ad istituzioni sanitarie.

D'altra parte, la norma citata costituisce un punto di riferimento internazionalmente riconosciuto e permette la descrizione delle buone pratiche in un ordine logico e facilmente consultabile.

In ciascun paragrafo, vengono fatti cenni ad eventuali non applicabilità della norma stessa.

5.1. ISO 13485:2016 clausola 6: "Gestione delle risorse"

Ciascuna organizzazione, nella creazione e gestione del proprio centro di AM, si troverà a dover valutare quali siano le risorse necessarie, in termini di:

- Persone;
- Ambienti di lavoro;
- Relazione con altre strutture (esempio: nella stessa ASL; sotto la stessa Direzione Generale);

- Dati anagrafici e clinici dei pazienti

5.1.1. ISO 13485:2016 clausola 6.1: “Messa a disposizione delle risorse”

La organizzazione ospedaliera dovrà definire:

- Chi è il responsabile della messa a disposizione delle risorse umane e strumentali;
- Chi è responsabile di mettere a disposizione del centro di AM i dati del paziente;
- Chi è il responsabile dell’adeguamento delle risorse infrastrutturali nel tempo;

5.1.2. ISO 13485:2016 clausola 6.2: “Risorse umane”

5.1.2.1. Le figure professionali coinvolte (aspetti tecnici e legali)

La progettazione del dispositivo medico “su misura” viene innescata dalla prescrizione del medico curante che, a valle della valutazione della situazione clinica del paziente, identifica la necessità di implementare una soluzione personalizzata non disponibile in commercio o non disponibile nei tempi necessari all’avvio del percorso terapeutico. La progettazione parte dallo studio della situazione di danno o handicap dello specifico paziente, tramite l’acquisizione e l’elaborazione di immagini mediche o tramite altre indagini integrative, quali ad esempio analisi del cammino, misure ortopediche, scansioni 3D o impronte dentali.

La fase di raccolta dei dati del paziente è cruciale, in quanto permette di raccogliere informazioni sulle caratteristiche peculiari dello specifico paziente, fondamentali per la progettazione del dispositivo su misura.

Tipicamente, ai fini della generazione di un modello tridimensionale anatomico – sia esso l’obiettivo finale o funzionale alla progettazione di un dispositivo – vengono acquisiti set di dati volumetrici, tramite tecniche di *imaging* basate sull’uso di radiazioni ionizzanti (Tomografia Assiale Computerizzata – TAC) o non ionizzanti (Risonanza Magnetica – RM). Le figure coinvolte in questa fase sono i tecnici di radiologia specializzati nell’acquisizione di immagini con i due metodi. Le modalità con cui le immagini devono essere acquisite sono stabilite dal radiologo. Ad esempio, al fine di un maggiore dettaglio dell’immagine in TAC o RM, può rendersi necessario l’uso di un mezzo di contrasto, in grado di alterare la visibilità di un organo o di una lesione, migliorando il dettaglio dell’immagine.

Per la generazione del modello tridimensionale, possono essere utilizzate anche tecniche di scansione 3D del distretto anatomico di interesse, quale ad esempio un arto per la progettazione di una ortosi paziente specifica o dell’arcata dentale per la produzione di protesi o apparecchi correttivi. In questo caso l’acquisizione può avvenire a cura di personale tecnico di diversa estrazione, quale ad esempio un tecnico

ortopedico, odontotecnico o altro specialista di professioni tecnico sanitarie-assistenziale.

Di seguito si farà riferimento principalmente alle immagini mediche, essendo il dato di partenza più comunemente utilizzato in ambito clinico, ma il medesimo flusso di lavoro è applicabile in egual modo a dati di partenza di diversa natura.

L'estrazione del modello anatomico del distretto di interesse dalle immagini mediche prevede un'attività detta di "segmentazione", ovvero di riduzione della complessità del dato iniziale basata sull'estrazione delle informazioni di interesse tramite il partizionamento delle immagini in regioni omogenee al loro interno (rappresentanti i singoli distretti).

Si riportano di seguito le figure professionali coinvolte nel *workflow* di generazione dei dispositivi medici stampati 3D per uso clinico basati su informazioni provenienti da immagini mediche, seguendo due differenti suddivisioni (vedi ALLEGATO WORKFLOW Figure 1-6):

- per **ruoli**, in base alle specifiche competenze;
- per **fasi del lavoro**, in base alla fase del processo in cui intervengono.

NOTA: La presente sezione, coerente con quanto richiesto dalla norma ISO 13485:2016 che fornisce linee di indirizzo generali, contiene le proposte del gruppo di lavoro responsabile della stesura della presente Linea Guida e la interpretazione della norma ISO 13485 per la specifica tecnologia.

Ruoli

- **Radiologo:** si occupa della definizione e scelta dei protocolli e delle modalità di acquisizione delle immagini, a seconda del quesito diagnostico. Supervisiona e controlla il risultato ottenuto a valle della segmentazione delle immagini, in termini di corrispondenza con le strutture anatomiche da evidenziare per le successive valutazioni cliniche o da utilizzare per la progettazione di dispositivi;
- **Tecnico di radiologia:** si può occupare dell'acquisizione delle immagini mediche, secondo i protocolli predefiniti e condivisi a livello aziendale o del centro di AM. Effettua la segmentazione di immagini mediche basandosi sui protocolli del centro o interaziendali, come concordati con il medico radiologo e con l'ingegnere, sulla base della tipologia di immagini necessaria per lo specifico caso;
- **Ingegnere:** si occupa della preparazione del modello per la produzione, in termini di progettazione, integrazione delle informazioni presenti nel modello anatomico o a corredo del modello con analisi aggiuntive e definizione delle modalità di stampa. Si occupa della revisione, integrazione o modifica della segmentazione di immagini mediche, nei casi in cui non sia previsto uno specifico protocollo di segmentazione,

inoltre, valuta gli aspetti tecnici in caso di dispositivi ad alta complessità²⁰. Può occuparsi dell'acquisizione di dati di partenza diversi dalle immagini mediche, come ad esempio dati derivanti dall'analisi del cammino;

- **Professionista tecnico**²¹: si occupa della gestione della coda di produzione, della pulizia e finitura dei dispositivi e della registrazione di tutte le informazioni legate ai consumi di materiale e tempi per la produzione del dispositivo. Il professionista tecnico può occuparsi dell'acquisizione di dati di partenza diversi dalle immagini mediche, come ad esempio la scansione 3D di un distretto anatomico;

Fasi di lavoro

Le fasi di lavoro che portano dalle immagini mediche al dispositivo prodotto con tecniche di AM sono schematizzate di seguito, con indicazione delle figure professionali a cui si suggerisce di affidare lo svolgimento dei compiti, a seconda della tipologia di caso.

1. **Acquisizione dei dati di partenza**: nel caso di acquisizione d'immagini mediche, l'attività è svolta dal radiologo e/o dal tecnico di radiologia qualora sia disponibile un protocollo che definisca con precisione tutte le modalità di scansione, altrimenti sarà unicamente il radiologo ad occuparsi dell'acquisizione, senza demandare attività al tecnico di radiologia. Per dati di partenza diversi dalle immagini mediche, l'acquisizione può essere a cura dell'ingegnere o di altro personale tecnico.
2. **Generazione del modello anatomico**: nel caso il dato di partenza sia costituito da immagini mediche, la segmentazione delle immagini è tipicamente a carico del tecnico di radiologia. È consigliabile che a livello della struttura ospedaliera sia attivo uno specifico protocollo per le più comuni casistiche affrontate, che definisca i requisiti minimi di qualità delle immagini mediche e modalità di segmentazione da utilizzare, sulla base dello specifico output dei sistemi di imaging e software di elaborazione immagini in uso presso lo specifico centro. In caso non sia presente un protocollo per lo specifico caso clinico, è consigliabile che la segmentazione sia revisionata o integrata dall'ingegnere, con il supporto del clinico e del radiologo, con l'obiettivo di identificare la miglior strategia di segmentazione, basandosi anche su algoritmi e software non utilizzati nei protocolli attivi. Il risultato della segmentazione andrebbe sempre validato, in termini di corrispondenza con il dato presente nelle immagini mediche di partenza, ad opera del radiologo. In caso siano utilizzati dati di natura differente dalle immagini mediche, la generazione del modello anatomico può essere a cura dell'ingegnere o di altro personale tecnico.
3. **Preparazione del modello per la produzione**: l'ingegnere si occupa della fase di post-trattamento del modello paziente specifico, ad esempio con inserimento di parti

²⁰ Ad esempio, progettazione e produzione di guide chirurgiche o protesi paziente specifiche, produzione di report e informazioni aggiuntive basate sul risultato di simulazioni agli elementi finiti

²¹ Ad esempio, Tecnico SNT SPEC/3 si può occupare di tutte le operazioni di finitura e post-trattamento dei modelli destinati alla pianificazione. Tecnico SNT SPEC/2 nel caso di dispositivi per la riabilitazione

assemblabili, generazione di strutture cave, etc. e dell'integrazione delle informazioni presenti nel modello o a corredo del modello con analisi aggiuntive (es. simulazioni della resistenza al carico, analisi degli spessori, etc.). Nel caso sia richiesta strumentazione basata su anatomia paziente specifica (es. dime di taglio, ortesi, protesi, strumentazione intra-operatoria), si occupa del design. Il clinico richiedente sarà coinvolto nella valutazione della finitura del modello o del design della strumentazione e nella scelta delle caratteristiche che deve soddisfare il modello stampato (ad esempio, in termini di proprietà dei materiali, presenza di parti trasparenti, etc.).

4. **Produzione:** il professionista tecnico si occupa di mandare in produzione il modello richiesto sulla base delle impostazioni fissate dall'ingegnere. Si occupa della gestione delle macchine di prototipazione, gestendo le code di stampa in relazione all'urgenza dei casi, la loro manutenzione e l'approvvigionamento del materiale di produzione.
5. **Post-trattamento:** il professionista tecnico si occupa della pulizia del modello e della sua finitura (ad esempio, rimozione di eventuali strutture di supporto, lucidatura, levigatura, etc.). Si occupa anche di tenere aggiornato il registro di tutti i consumabili utilizzati per la preparazione del modello e dei tempi richiesti per ogni fase produttiva²².

NOTA: La valutazione dei costi di esercizio è fondamentale per valutare la sostenibilità del servizio all'interno della struttura. Ad oggi, non è previsto un rimborso per attività di prototipazione medica, pertanto una struttura che voglia attivare tale servizio deve provvedere autonomamente alla sua gestione economica.

5.1.2.2. Le responsabilità operative e il piano di formazione

Le figure coinvolte nel processo di produzione del dispositivo medico con tecniche di AM sono descritte estensivamente nel paragrafo precedente. In sintesi, includono:

- il **medico**, che effettua la prescrizione e utilizzerà il dispositivo finale per le finalità terapeutiche per cui è richiesto;
- il **radiologo**, che può essere coinvolto nell'acquisizione delle immagini mediche, a seconda degli specifici protocolli in uso, e nella validazione del modello anatomico virtuale;
- il **tecnico di radiologia**, che può essere coinvolto nell'acquisizione delle immagini mediche e nella ricostruzione del modello anatomico virtuale;

²² In un'ottica di inserimento nella pratica clinica come dispositivo medico e in un'ottica di riconoscimento di un contributo a prestazione, va compilata una scheda che contenga tutte le informazioni sui materiali utilizzati per adeguato rimborso. Format a carico della singola struttura, in base alle tecnologie a disposizione.

- l'**ingegnere**, che può essere coinvolto nella ricostruzione del modello anatomico virtuale, nella sua validazione, nel progetto del dispositivo e nella preparazione del modello per la produzione.
- il **professionista tecnico**, che può essere coinvolto nella produzione e finitura del dispositivo e nella gestione e manutenzione delle strumentazioni di produzione.

Tutte le figure devono conoscere le diverse fasi che portano dalla prescrizione alla fabbricazione del dispositivo. In particolare, ciascuna figura professionale coinvolta attivamente nella manipolazione dei dati necessari alla manifattura, ovvero tecnico di radiologia, ingegnere e professionista tecnico, deve presentare specifiche competenze di base e competenze da acquisire, secondo la formazione caratterizzante della propria figura professionale.

Con **competenze di base** si intendono le competenze acquisite nei comuni percorsi formativi universitari e di formazione superiore presenti sul territorio nazionale.

Con **competenze specifiche** si intendono competenze legate agli specifici protocolli, tecnologie e software in uso presso lo specifico centro. Si riportano di seguito le competenze suggerite per ogni figura professionale coinvolta.

Tecnico di radiologia:

- **competenze di base**: laurea triennale in tecniche di radiologia (Laurea in Tecniche di radiologia medica, per immagini e radioterapia, abilitante alla professione sanitaria di tecnico di radiologia medica D.M. 270/04);
- **competenze specifiche**: adeguata formazione sugli specifici protocolli di ricostruzione e segmentazione sviluppati presso lo specifico centro, in relazione ai protocolli di acquisizione delle immagini e software di segmentazione disponibili. Sarebbe consigliabile che i protocolli di ricostruzione e segmentazione di ciascun centro fossero basati su protocolli formativi nazionali, elaborati dalla società scientifica di riferimento ed aggiornati con cadenza annuale.

Ingegnere:

- **competenze di base**: laurea triennale/magistrale in ingegneria clinica o biomedica;
- **competenze specifiche**: conoscenze di base di anatomia, competenze di elaborazione immagini di alto livello, competenze di CAD e modellazione, competenze tecniche e di gestione delle tecnologie di AM.

Professionista tecnico:

- **competenze di base:** formazione tecnica derivante da un percorso professionale superiore o da laurea triennale nella classe dell'ingegneria industriale e dell'informazione;
- **competenze specifiche:** formazione sull'utilizzo e manutenzione della strumentazione di stampa e post-produzione in uso nello specifico centro di AM.

In particolare, le figure che lavorano a stretto contatto con la strumentazione di produzione, quali l'ingegnere e il professionista tecnico, devono essere debitamente formate riguardo:

- l'uso della strumentazione in funzionamento normale;
- il riconoscimento di malfunzionamenti e difetti di stampa;
- l'eventuale risoluzione di blocchi di sistema, eventualmente coordinati da remoto dalla casa produttrice;
- il corretto smaltimento dei rifiuti connessi alla produzione.

Questa formazione specifica relativa all'apparecchiatura dovrebbe essere dispensata dal fornitore della tecnologia di produzione e/o post-produzione, conseguentemente all'acquisto/contratto di comodato e prima della consegna o in concomitanza della consegna. I professionisti coinvolti nell'uso diretto della stampante dovrebbero seguire eventuali corsi di aggiornamento organizzati dalla casa produttrice della stampante, in caso di aggiornamento del sistema o modifiche.

Nella scelta delle tecnologie di stampa da acquisire per il proprio centro, si consiglia di privilegiare strumentazioni che prevedano adeguata formazione per il personale ed offrano una copertura assicurativa che permetta di far fronte rapidamente a guasti e malfunzionamenti e che consentano eventualmente di sopperire al fermo macchina con una produzione dei modelli necessari presso il produttore della strumentazione o siti di produzione convenzionati.

5.1.3. ISO 13485:2016 clausola 6.3: "Infrastrutture"

5.1.3.1. Scelta della stampante

La scelta della stampante va effettuata principalmente in relazione alla destinazione d'uso finale del modello stampato previsto dal clinico richiedente. Per la scelta della tecnologia di produzione è possibile seguire un processo decisionale articolato in due fasi, partendo dai requisiti più stringenti. Il processo decisionale è schematizzato nel

flowchart riportato in Figura 7. Sono forniti tre esempi applicativi, riportati in Figure 8-10.

Fase 1: selezione sulla base dei requisiti di impiantabilità e/o sterilità

In questa prima fase si affronta una preselezione delle tecnologie applicabili, valutando il grado di contatto con il corpo umano, a quattro diversi livelli:

1. **Impianto permanente o riassorbibile:** in questo caso si selezionano tecnologie che permettano di processare materiali inerti idonei all'impianto, nel caso di impianti permanenti (es. protesi d'anca, placca cranica, etc.) o riassorbibili (nel caso di protesi o strutture temporanee destinate a restare in sede fino a totale assorbimento). I materiali selezionati devono poter sopportare le opportune procedure di sterilizzazione richieste per l'impianto (es: sterilizzazione in autoclave, con raggi gamma, per via chimica, etc.).
2. **Contatto con cute e mucose per un tempo limitato:** in questo caso si selezionano tecnologie che permettano di processare materiali idonei al contatto con cute e mucose (con indicazione dei tempi massimi di contatto) per uso chirurgico (ad esempio: dime di taglio), oppure non chirurgico (ad esempio: cannule per intubazione), e per cui siano previste le opportune procedure di sterilizzazione richieste per l'uso invasivo (ad esempio: sterilizzazione in autoclave, con raggi gamma, per via chimica, etc.).
3. **Nessun contatto con il paziente:** in questo caso, non essendo presenti requisiti di interazione permanente o temporanea con il paziente, la selezione della tecnologia è effettuata unicamente in base alla finalità di utilizzo del modello (pianificazione chirurgica, simulazione, dialogo con il paziente) secondo quanto riportato alla Fase 2.

Fase 2: selezione sulla base dei requisiti di risoluzione, velocità e tipologia di materiali.

In questa seconda fase, a parità di requisiti di idoneità definiti nella Fase 1, si seleziona una tecnologia che permetta una risoluzione di dettaglio sufficiente per la specifica applicazione, che abbia a disposizione materiali idonei per l'applicazione (es. materiali trasparenti, deformabili, o con determinate caratteristiche meccaniche/chimiche), che sia sufficientemente veloce da garantire una produzione in linea con i tempi previsti per l'intervento e, ove possibile, con i minori costi di esercizio e di materiale di consumo.

Consideriamo, ad esempio, il caso della produzione di un modello paziente-specifico destinato alla simulazione di un intervento di chirurgia vascolare, il cui obiettivo sia la replica delle proprietà anatomiche e meccaniche del distretto vascolare di interesse. Posto che non ci sarà alcuna interazione con il paziente (Fase 1), si valuteranno tecnologie in grado di processare materiali deformabili per poter testare la procedura sul modello stampato. Alcune possibili opzioni sono rappresentate da: resine

fotopolimeriche per stampanti *Vat-photopolymerization* o *Material Jetting* con elevate proprietà elastiche o elastomeri e uretani termoplastici utilizzabili in stampanti *Material Extrusion*. Supponendo di trovare un materiale idoneo in termini di proprietà meccaniche in ciascuna delle categorie sopracitate, ci si potrà orientare sulla base del minimo dettaglio richiesto per l'applicazione, la finitura superficiale del modello, la difficoltà nella rimozione di eventuali supporti, o in base ai costi di produzione e materiale (Wicker, 2013).

5.1.3.2. Scelta della strumentazione di post-trattamento

A seconda della specifica tecnologia, dei materiali di stampa impiegati e della destinazione d'uso del modello, possono rendersi necessarie attività di post-trattamento, ovvero di finitura. Tipicamente, le operazioni di post-trattamento, necessarie od opzionali, sono indicate dal produttore della stampante o dal produttore dello specifico materiale, qualora la strumentazione possa gestire anche materiali non proprietari.

Le attività di post-trattamento possono essere classificate in:

- **Rimozione di materiale di supporto**, ovvero materiale funzionale alla sola stampa del modello, ma non al suo utilizzo finale;
- **Trattamenti di consolidamento**, ovvero trattamenti volti a migliorare le proprietà meccaniche del materiale stampato;
- **Trattamenti di finitura superficiale**, ovvero trattamenti volti a migliorare l'aspetto esteriore del modello e non al miglioramento delle proprietà meccaniche del materiale stampato.

Le tipologie di trattamento possono essere necessarie od opzionali e variare significativamente a seconda della tecnologia produttiva selezionata. A titolo di esempio, si riportano alcune attività di post-trattamento tipicamente richieste dalle più diffuse tecnologie di produzione additiva, seguendo la classificazione riportata nel Capitolo 2.

Binder Jetting

- **Rimozione materiale di supporto**: per questa categoria di stampanti, tipicamente, non vengono create strutture di supporto, in quanto la polvere non trattata funge direttamente da supporto per gli strati successivi. Di conseguenza, tipicamente, è sufficiente aspirare o rimuovere la polvere non trattata per ottenere il modello finale;
- **Trattamenti di consolidamento**: per il principio di funzionamento di questa categoria di stampanti, il modello finale risulta caratterizzato da elevata porosità, spesso associata ad un'elevata fragilità del modello. Di conseguenza, sono previsti

post-trattamenti di infiltrazione (ad esempio con collanti), volti a colmare le porosità residue e conferire migliori proprietà meccaniche (ad esempio, maggiore resistenza agli urti ed alle sollecitazioni);

- **Trattamenti di finitura superficiale:** levigatura, lucidatura, laccatura, verniciatura, incollaggio, metallizzazione etc.

Material Extrusion

- **Rimozione materiale di supporto:** le eventuali strutture di supporto possono essere generate con lo stesso materiale di stampa o con un materiale di supporto dedicato, in caso la strumentazione sia dotata di almeno due estrusori. La rimozione può avvenire per via meccanica manuale o per via chimica. A titolo di esempio, un materiale di supporto termoplastico come *PolyVinyl Alcohol* (PVA) è solubile in acqua, mentre un materiale come High Impact *PolyStyrene* (HIPS) può essere sciolto nel limonene. La rimozione per via chimica si rivela particolarmente utile o necessaria nei casi in cui il modello presenti cavità difficilmente accessibili per la rimozione meccanica;
- **Trattamenti di consolidamento:** ad esempio, trattamenti termici volti a migliorare le proprietà termiche del materiale (innalzamento del valore di *Heat Deflection Temperature* - HDT);
- **Trattamenti di finitura superficiale:** levigatura meccanica o chimica (trattamento con vapori di acetone su termoplastiche come ABS, al fine di ottenere una migliore finitura superficiale), lucidatura, laccatura, verniciatura, incollaggio, metallizzazione etc. In caso di materiali trasparenti (ad esempio PETG), nonostante le operazioni di levigatura e lucidatura, l'ottenimento di superfici perfettamente trasparenti è spesso molto complesso con questa tecnologia, per via della "gradinatura" provocata dalla discretizzazione in strati.

Material Jetting

- **Rimozione materiale di supporto:** per questa categoria di stampanti, è tipicamente presente un materiale di supporto dedicato. La sua rimozione può avvenire per via manuale, tramite idropulitrice (rimozione con getto d'acqua) o per via chimica (utilizzando opportune soluzioni in grado di sciogliere il materiale di supporto, quali soluzione di idrossido di sodio e silicato di sodio);
- **Trattamenti di consolidamento:** ad esempio, trattamenti termici volti a migliorare le proprietà termiche del materiale (innalzamento del valore di *Heat Deflection Temperature* – HDT). Per le resine fotopolimeriche deformabili, può essere necessario un trattamento chimico per inibire la soluzione utilizzata per la rimozione del materiale di supporto, che può inficiare nel tempo le proprietà meccaniche del materiale (indurimento/irrigidimento);

- **Trattamenti di finitura superficiale:** levigatura, lucidatura, laccatura, verniciatura, incollaggio, metallizzazione etc. La levigatura e lucidatura del materiale è particolarmente rilevante nel caso di produzione con materiali trasparenti, essendo la trasparenza inficiata dal contatto con il materiale di supporto. Al fine di migliorare la trasparenza, possono essere necessarie anche operazioni di irraggiamento del materiale.

Vat-photopolymerization

- **Rimozione materiale di supporto:** per il principio di funzionamento di questa categoria di stampanti, il materiale di supporto è generato necessariamente con lo stesso materiale utilizzato per la creazione del modello. Le strutture di supporto possono essere rimosse meccanicamente (eventualmente con l'utilizzo di strumenti come pinze e tronchesi);
- **Trattamenti di consolidamento:** comunemente le resine fotopolimeriche utilizzate in questa categoria di stampanti, vengono solo parzialmente reticolate durante la stampa. È necessario procedere alla rimozione dei residui di resina non reticolata per via chimica (ad esempio, attraverso lavaggio con alcool isopropilico) e successivamente al completamento della reticolazione del materiale tramite esposizione ad una specifica sorgente di energia (tipologia di sorgente, lunghezza d'onda, durata dell'esposizione dipendenti dalla specifica tecnologia e materiale);
- **Trattamenti di finitura superficiale:** levigatura, lucidatura, laccatura, verniciatura, incollaggio, metallizzazione etc. La levigatura e lucidatura del materiale è particolarmente rilevante nel caso di produzione con materiali trasparenti.

Powder Bed Fusion

- **Rimozione materiale di supporto:** nel caso di produzione con materiali metallici, sarà necessario provvedere alla rimozione meccanica delle strutture di supporto, generate necessariamente con lo stesso materiale utilizzato per la creazione del modello, per il principio di funzionamento di questa categoria di stampanti. Sarà necessario disporre di strumentazione sia per il distacco del componente dal piatto di stampa (tramite, ad esempio, segatrice a nastro, fresa manuale, o elettroerosione) sia per l'eliminazione delle strutture di supporto per via manuale (con il supporto di utensili quali pinze e tronchesi) o per asportazione (ad esempio, centro di lavoro a controllo numerico a 3 o più assi);
- **Trattamenti di consolidamento:** nella produzione di componenti metallici può essere necessario ricorrere a trattamenti termici quali a titolo di esempio *annealing*, volto al rilascio degli stress residui, tempra, volta ad ottenere indurimento del materiale (per acciai) e ad innalzare il carico di rottura e/o snervamento, nitrurazione e carbonatazione – volte a migliorare la resistenza all'usura;

- **Trattamenti di finitura superficiale:** sabbiatura, lucidatura, verniciatura, incollaggio, metallizzazione, etc.

5.1.3.3. Operazioni di sterilizzazione

A seconda della destinazione d'uso del modello, possono essere necessarie operazioni di sterilizzazione. La strategia di sterilizzazione deve essere compatibile con le specifiche di resistenza termica e chimica del materiale di stampa e possibilmente consigliata dal produttore del materiale e/o della tecnologia di stampa.

Per tutte le applicazioni in cui sia richiesta sterilità, è necessario validare preliminarmente la procedura di stampa e sterilizzazione, per assicurare lo stato di sterilità al termine delle attività.

Le strategie di sterilizzazione normalmente impiegate includono:

- **Sterilizzazione in autoclave**, compatibile con materiali ad elevata resistenza termica, come metalli (ad esempio, titanio, cromo-cobalto) e plastiche ad elevato HDT (ad esempio ULTEM1010);
- **Sterilizzazione per via chimica**, come ossido di etilene, perossido di idrogeno, utilizzabili su materiali con minore resistenza termica;
- **Sterilizzazione a raggi gamma**, utilizzata ad esempio su alcuni fotopolimeri.

5.1.3.4. Scelta del software di segmentazione

La scelta dei software di segmentazione da utilizzare deve essere condivisa e regolata nello specifico centro, al fine di poter determinare sullo specifico software le modalità di segmentazione da attuare per ogni protocollo. È consigliabile, allo scopo di assicurare un livello di qualità costante della segmentazione, utilizzare software di segmentazione di immagini mediche che abbiano marcatura CE come dispositivi medici e i cui fabbricanti siano certificati secondo la norma ISO 13485.

Soluzioni non certificate potranno essere comunque utilizzate, ma si suggerisce di valutare i rischi ed i benefici dell'utilizzo di tali strumenti. Infatti, il dispositivo su misura effettivamente immesso in commercio o in servizio è l'oggetto fisico ottenuto dalla fabbricazione additiva, mentre il software di segmentazione non è che uno dei tanti strumenti tecnologici a disposizione, così come sono strumenti tecnologici a disposizione i macchinari di fabbricazione additiva e di post-trattamento.

Risulta dunque consigliabile presentare richiesta di autorizzazione al comitato etico dello specifico centro ad utilizzare software non certificati come dispositivi medici per la generazione di modelli virtuali e fisici da utilizzare nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente.

5.1.3.5. Server ed archiviazione dei dati

Per ogni modello prodotto, dovrebbero essere opportunamente archiviate informazioni su:

- **Dati di partenza per la generazione del modello virtuale:** è importante che tutte le informazioni funzionali alla realizzazione del modello anatomico su cui progettare il dispositivo siano identificabili univocamente. Ad esempio, nel caso di un set di dati TAC composto da più fasi contrastografiche, devono essere indicate le specifiche fasi utilizzate;
- **Modello virtuale anatomico finale:** risultato della segmentazione o elaborazione del dato di partenza, prima di qualsiasi manipolazione funzionale alla stampa. Ad esempio, nel caso di una protesi paziente specifica, ci si riferisce al modello virtuale anatomico su cui è stata eseguita la progettazione;
- **Modello virtuale del dispositivo per la produzione:** risultato della progettazione del dispositivo, incluse tutte le modifiche necessarie alla sua produzione. È il corrispettivo virtuale del dispositivo prodotto con tecniche AM, per esempio il modello virtuale della protesi paziente-specifica da produrre;
- **File macchina:** file contenete le istruzioni per la stampa.

L'integrazione con sistema Picture Archiving and Communication System (PACS) agevolerebbe l'archiviazione e trasferimento di tutte le informazioni sopracitate, relative alla generazione e produzione del modello, associandole direttamente al record dello specifico set di dati del paziente. Ad oggi, però, non risulta essere diffusa la possibilità di archiviare tramite sistema PACS formati di file quali .stl, .obj, .amf, .3mf, .vrlm o altri formati idonei alla prototipazione, così come formati relativi al risultato della segmentazione di immagini mediche.

Qualora non sia possibile procedere all'archiviazione mediante sistema PACS, il centro deve predisporre un opportuno sistema di archiviazione, che garantisca un adeguato livello di protezione dei dati (server dati interno o esterno).

Lo specifico centro deve predisporre un format di salvataggio delle informazioni: tutti i dati sopracitati devono essere univocamente collegabili tra loro ed identificabili mediante un codice di rintracciabilità, che possa essere attribuito anche al corrispettivo modello stampato 3D. Quando compatibile con l'uso clinico, è consigliabile inserire il codice direttamente in una zona leggibile sulla superficie del modello virtuale modificato per la stampa, in modo che venga estruso, inciso o marcato sulla superficie del modello durante la produzione, evitando possibili errori di attribuzione. L'operazione di marcatura del modello può essere effettuata tramite opportuni software di elaborazione dei modelli virtuali: qualora il centro non disponga di software che possano assolvere a questo scopo, è consigliabile etichettare il modello immediatamente a valle

della stampa, avendo cura di mantenerlo identificabile mediante codice durante tutte le fasi di post-trattamento.

5.1.3.6. Controllo qualità di processo

È consigliabile che il centro metta a punto una strategia di controllo qualità del processo di fabbricazione additiva, da attuare periodicamente, per garantire che la strumentazione di produzione additiva e post-produzione mantenga le specifiche tecniche originali, stabilendo tempi e modalità di esecuzione. La responsabilità dell'attuazione del controllo qualità dovrebbe essere assegnata alla figura di un ingegnere clinico, che avrà il compito di verificare e certificare l'avvenuto controllo, secondo le modalità stabilite.

Il controllo del processo dovrà includere una verifica dell'esecuzione di tutte le operazioni di manutenzione ordinaria prescritte dal produttore di ogni strumento. La figura preposta alle attività di manutenzione può essere il professionista tecnico. Per la valutazione dello standard di qualità, si suggerisce la predisposizione di *phantom* di calibrazione, qualora non forniti dal produttore stesso del materiale e/o della tecnologia di AM. I *phantom* sono volti a misurare parametri quali, accuratezza e precisione dimensionale, risoluzione spaziale, risoluzione cromatica, etc. per verificare che siano in linea con il corretto funzionamento della strumentazione.

5.1.4. ISO 13485:2016 clausola 6.4: “Ambiente di lavoro e controllo della contaminazione”

5.1.4.1. Posizionamento della stampante e degli accessori

La stampante deve rispettare i requisiti della Direttiva 2006/42/CE, recepita ed attuata per l'Italia mediante il Decreto Legislativo 27 gennaio 2010, n. 17: deve quindi essere conforme e marcata CE secondo la cosiddetta “Direttiva Macchine” e deve essere dotata di uno o più dispositivi di arresto di emergenza, al fine di evitare situazioni di pericolo.

Il fornitore della stampante dovrebbe fornire preliminarmente all'installazione un elenco dei requisiti ambientali richiesti per il posizionamento della stampante (ad esempio temperatura, umidità, esposizione alla luce solare, etc.) e per la permanenza di personale nel locale adibito alla produzione (ad esempio numero di ricambi d'aria-ora necessari, canalizzazione fumi, dispositivi di protezione individuale necessari, etc.), in relazione ai materiali utilizzati, secondo quanto prescritto dalla Direttiva Macchine in merito all'uso sicuro. Se la stampante prevede l'utilizzo di materiali non proprietari, il fornitore del materiale deve fornire informazioni sui requisiti ambientali e per la permanenza di personale per l'utilizzo dello specifico materiale. Si ricorda che ogni materiale deve essere obbligatoriamente dotato di scheda tecnica e scheda di sicurezza, secondo quanto prescritto dal Regolamento 453/2010. Si consiglia di creare un fascicolo

contenente tutte le schede tecniche e di sicurezza per tutte le strumentazioni e materiali utilizzati.

Ad integrazione della documentazione sopracitata, sarà necessaria una valutazione della qualità dell'aria nell'ambiente di lavoro durante il funzionamento delle stampanti, ad opera dell'ente preposto presso il centro (Servizio Prevenzione e Protezione) ed un eventuale adeguamento dei sistemi di aspirazione e ventilazione del locale, ad opera dell'ente preposto presso il centro (ad esempio, Ufficio Tecnico su indicazione del Servizio Prevenzione e Protezione).

5.1.4.2. Immagazzinamento del materiale di stampa

I materiali di stampa e post-produzione devono essere conservati rispettando i requisiti ambientali indicati dal produttore (es. temperatura, umidità, esposizione alla luce solare, etc.).

Va tenuto in considerazione, inoltre, che alcuni materiali, quali le polveri di materiale metallico utilizzate in tecnologie *Powder Bed Fusion* o *Direct Energy Deposition*, devono essere stoccate e maneggiate in appositi locali progettati per lo stoccaggio dei materiali infiammabili (requisiti ATEX). I requisiti di sicurezza devono essere indicati dal produttore del materiale.

5.1.4.3. Residui di produzione

I materiali di stampa e post-produzione devono essere smaltiti in accordo alle indicazioni del produttore o della normativa vigente. Si consiglia di contattare il servizio preposto all'organizzazione dello smaltimento rifiuti presso il centro, consegnando il fascicolo contenente le schede tecniche della strumentazione e le schede tecniche e di sicurezza dei materiali, unitamente a campioni di materiale qualora siano necessarie analisi chimico-fisiche per determinare il corretto smaltimento. Il servizio stesso provvederà ad indicare luogo e modalità di conferimento dei residui di produzione.

5.1.4.4. Salute e sicurezza sul lavoro: alcune note specifiche al settore di fabbricazione additiva

Per il professionista tecnico responsabile della stampa, la stampante 3D diventa una "attrezzatura di lavoro": il lavoratore deve essere quindi formato e consapevole dei rischi correlati alla sua mansione.

Il lavoratore deve essere sottoposto a sorveglianza sanitaria opportunamente valutata in relazione ai rischi connessi all'uso delle specifiche tecnologie e materiali, ad opera dell'ente preposto presso il centro (Servizio Prevenzione e Protezione).

5.2. ISO 13485:2016 clausola 7: “Realizzazione del prodotto”

5.2.1. ISO 13485:2016 clausola 7.1: “Pianificazione della realizzazione del prodotto”

Per quanto riguarda la prescrizione, in caso di dispositivo medico su misura sarà necessario avere a disposizione tutti i contenuti descritti nel capitolo dedicato all'inquadramento regolatorio, oltre naturalmente alla corretta qualità di immagini diagnostiche, corredate eventualmente dalle richieste del prescrivente e dal referto.

Se il dispositivo medico è “su misura” resta da chiedersi quali siano le “*caratteristiche specifiche di progettazione*” citate dal Regolamento 2017/745 che lo rendono davvero specifico per il singolo paziente: nel caso della fabbricazione additiva, l'interpretazione è immediata nel caso in cui la progettazione abbia come input principale appunto delle immagini diagnostiche del paziente.

Tipicamente, invece, le richieste di modelli e *phantom* a scopo didattico e/o di formazione richiedono la corrispondenza con una “anatomia media”; in questo caso sarà prezioso il confronto con il medico per decidere cosa sia patologico e cosa sia fisiologico-medio in ottica di creazione di un *phantom* adeguato alle esigenze didattiche o di formazione/addestramento.

5.2.2. ISO 13485:2016 clausola 7.2: “Processi relativi al cliente”

È lecito aspettarsi che le richieste di valutare la fattibilità di dispositivi medici su misura arrivino al centro di fabbricazione da tutti i reparti della struttura, e che, dopo una conferma preliminare della fattibilità, le richieste vengano corredate dalla prescrizione medica. Ogni richiesta dovrebbe, per poter essere accettata e processata dal centro, contenere i seguenti dati:

- Identificazione univoca del paziente in conformità al GDPR;
- Indicazione del reparto di provenienza;
- Codice di urgenza della richiesta.
- Note esplicative sulla destinazione d'uso del prodotto (pianificazione pre-operatoria, didattica, training, utilizzo intra-operatorio, etc.)

La pianificazione delle stampe in gestione routinaria deve tenere in considerazione non solo la disponibilità dei materiali e la lunghezza dei tempi di manutenzione, ma anche la possibilità di stampe multiple, in accordo alla normale pianificazione degli interventi e delle visite ai pazienti. Inoltre, sono anche ipotizzabili casi di urgenza.

Ogni struttura dovrebbe elaborare un sistema di priorità basato sulle condizioni del paziente al momento della richiesta e al beneficio che possa trarre dalla realizzazione del dispositivo. Viene proposta una scala che rispecchia la matrice del rischio.

Le condizioni del paziente vengono classificate come:

- 1 – stabili;
- 2 – non critiche ma in evoluzione;
- 3 – in peggioramento;
- 4 – molto critiche.

Il beneficio apportato dalla produzione e applicazione del dispositivo medico viene classificato come:

- 1 – miglioramento dell’aspetto estetico;
- 2 – ripresa/miglioramento delle funzioni motorie;
- 3 – miglioramento dello stato di salute;
- 4 – salvavita, indispensabile per la corretta terapia o diagnosi del paziente.

		CONDIZIONI DEL PAZIENTE			
		1	2	3	4
BENEFICIO DEL DISPOSITIVO MEDICO	1	1	2	3	4
	2	2	4	6	8
	3	3	6	9	12
	4	4	8	12	16

Questa matrice del rischio andrebbe vista in un’ottica di “urgenza” in termini di tempi di realizzazione proprio per riflettere il concetto di priorità, che può portare fino alla necessità di interrompere una stampa in corso. Si rileva che nella pratica corrente, pazienti considerati in condizioni molto gravi e che necessitano di intervento in

brevissimo tempo non sono considerati elegibili per una qualsiasi produzione che coinvolga tecniche di AM.

Di conseguenza, le code di stampa vengono decise in modo pianificabile, in base alla data di intervento prevista, che va comunicata, se già nota, in fase di richiesta. Sono comunque ipotizzabili casi gravissimi o particolari in cui sia necessario dare priorità ad un caso, fino alla interruzione di una stampa in corso che comporta la perdita di tutto il materiale parzialmente stampato e la necessità di ricominciare dall' inizio la produzione del dispositivo oggetto della richiesta urgente.

Nei protocolli di lavoro dovrebbe dunque essere prevista una procedura di emergenza che preveda l'interruzione di un processo il cui codice di priorità, per esempio, sia inferiore a 9 nella situazione in cui si presenti una richiesta di dispositivo con codice 12 o 16.

Esempio pratico come spunto di riflessione al lettore

Si considerino due richieste di produzione:

1. un modello anatomico per pianificazione pre-operatoria, ad esempio per la resezione di un aneurisma dell'arteria splenica,
2. un modello anatomico per la pianificazione di un intervento per la ricostruzione di una frattura di bacino.

Nel primo caso, l'intervento è tipicamente pianificato con alcune settimane di anticipo, nel secondo, invece, l'intervento è pianificato entro le successive 24-48 ore dal momento della richiesta. Supponiamo sia stata avviata la produzione della richiesta (1), per una durata di 28h e che la richiesta sia valutata codice 3. La richiesta (2) non potrebbe essere soddisfatta in tempo utile sulla medesima stampante. Si valuta come procedere in relazione all'urgenza e al beneficio del dispositivo.

- Nel caso in cui la richiesta (2) sia relativa ad un caso di frattura del bacino non scomposta, per cui la disponibilità di un modello anatomico stampato 3D sia valutata dal clinico richiedente di marginale utilizzo (codice 2), si decide di non interrompere la stampa ed il modello non viene realizzato.
- Nel caso in cui la richiesta (2) sia relativa ad un caso di frattura scomposta per cui il chirurgo ritenga indispensabile o altamente utile avere a disposizione un modello per la pianificazione (codice 6), si decide di interrompere la stampa e dare priorità al caso.

5.2.3. ISO 13485:2016 clausola 7.3: “Progettazione e sviluppo”

La norma ISO 13485 presenta indicazioni su come gestire il processo di progettazione e sviluppo, nelle seguenti fasi:

- **definizione dei requisiti di input**
- **creazione degli output della progettazione**
- **verifica della adeguatezza degli output**

La norma richiede inoltre che siano pianificati riesami ad intervalli regolari, allo scopo di garantire il controllo sulle diverse fasi e il controllo di eventuali cambiamenti in corso di progettazione.

In un centro di fabbricazione additiva, il processo di progettazione e sviluppo dovrebbe essere valutato su due livelli: un livello preliminare, di impostazione delle caratteristiche generali del prodotto, e un livello “personalizzato” necessario in caso di produzione di un dispositivo *custom made*.

Infatti, nonostante un dispositivo *custom made* sia costruito specificatamente per il singolo paziente, restano invariate alcune assunzioni ed alcune scelte tecniche, in particolare le scelte che consentono di rispondere al requisito legale di sicurezza. Ai fabbricanti di dispositivi su misura è richiesto di fornire documentazione che “consenta di formare una comprensione della progettazione, della fabbricazione e delle prestazioni del dispositivo, comprese le prestazioni previste”²³

Si identifica quindi la necessità di un fascicolo di progettazione, in cui registrare le diverse fasi di progetto. Si presenta qui un esempio di applicazione dei metodi ISO 13485.

Per questo motivo, appare adeguata la creazione di alcune “famiglie” a cui far afferire ciascun prodotto ottenuto con tecniche di AM, in modo da poter garantire la ripetibilità dei processi di progettazione e di produzione e la minimizzazione dei tempi di progetto, grazie alla personalizzazione di scelte e decisioni prese per la generica famiglia.

5.2.3.1. Progettazione preliminare, per famiglie

Requisiti di input²⁴

- Definire l’uso previsto: modello d’ organo per pianificazione, guida chirurgica, impianto, scaffold, etc. e di conseguenza definizione delle famiglie di prodotto disponibili nel centro
- Definire le prestazioni attese in termini di funzione, biocompatibilità, stato di sterilità, resistenza meccanica, biorisorbimento, etc.

²³ MDR Allegato XIII, punto 2

²⁴ Si cita testualmente la ISO 13485 A.i requisiti funzionali, prestazionali, di usabilità e di sicurezza, in accordo con l’uso previsto; B.i requisiti regolamentari e legali applicabili; C.gli elementi in ingresso della gestione dei rischi; D.le informazioni derivanti da precedenti progettazioni similari, ove applicabili; E.altri requisiti essenziali per la progettazione e lo sviluppo.

- Definire se si tratta di dispositivo “su misura” e di quale classe di rischio si tratta, in base all’ uso previsto
- Definire se si applicano altre Direttive o Regolamenti, per esempio GDPR, REACH per i materiali

Creazione degli output di progetto - prima fase

- Scelta dei materiali
- Eventualmente scelta del ciclo di sterilizzazione, inclusa definizione del carico *worst case* e definizione delle attività di preparazione del carico (confezionamento, etichettatura)
- Scelta del software di segmentazione e di progetto
- Definizione del protocollo di acquisizione delle immagini
- Valutazione, per il prodotto in oggetto, della adeguatezza del protocollo di acquisizione delle immagini
- Creazione del documento di valutazione dei rischi
- Progettazione del dispositivo

Verifica della adeguatezza degli output - prima fase

- Revisione formale della lista materiali
- Revisione formale della disponibilità di eventuali macchinari di sterilizzazione (ad esempio autoclavi) e loro stato di calibrazione e manutenzione
- Valutazione della adeguatezza delle immagini disponibili per la progettazione di ciascun dispositivo
- Valutazione ed approvazione formale del progetto del dispositivo

Creazione degli output di progetto - seconda fase

- Definizione delle procedure e dei moduli di registrazione necessari per la fabbricazione additiva di un prodotto, eventualmente testare con la fabbricazione di un provino
- Definizione delle procedure e dei moduli di registrazione necessari per la eventuale post-produzione, lavaggio, etc., eventualmente da testare con la fabbricazione di un provino
- Definizione del carico di sterilizzazione *worst case*

- Definizione delle procedure e dei moduli di registrazione necessari per i controlli di qualità, eventualmente da testare con la fabbricazione di un provino

Verifica della adeguatezza degli output - seconda fase

- Definizione dei criteri con cui il clinico richiedente potrà approvare il dispositivo (ad esempio: valutazione visiva, confronto con le immagini diagnostiche)
- Validazione della biocompatibilità, della sterilità, delle prestazioni meccaniche tramite provini, se necessario per la famiglia

5.2.3.2. Progettazione del singolo dispositivo

Requisiti di input

- Definizione dell'appartenenza ad una famiglia di prodotti del centro
- Definizione se in passato sono stati eseguiti progetti simili, in tal caso se vi sono informazioni importanti da derivare: per esempio la adeguatezza di un materiale, la affidabilità di un fornitore, particolari necessità di dati clinici o antropometrici
- Definizione se i software destinati al progetto e i macchinari di produzione sono disponibili, aggiornati, calibrati e in buono stato di manutenzione

Creazione degli output di progetto - prima fase

- Conferma o cambiamento della scelta dei materiali
- Creazione del documento di valutazione dei rischi del singolo dispositivo
- Acquisizione e approvazione immagini
- Progetto del dispositivo

Verifica della adeguatezza degli output - prima fase

- Valutazione ed approvazione formale del progetto del dispositivo

Creazione degli output di progetto - seconda fase

- Fabbricazione additiva del prodotto
- Eventuale post-produzione (lavaggio, sabbiatura, trattamento superficiale, etc.)

- Controlli di qualità
- Compilazione della documentazione di rintracciabilità

Verifica della adeguatezza degli output - seconda fase

- Valutazione ed approvazione formale del dispositivo stampato, invio al clinico richiedente

Stesura del fascicolo tecnico del singolo dispositivo

- Requisiti essenziali (o riferimento ad un documento generico del gruppo)
- Giustificazione delle esigenze del gruppo di pazienti e del singolo paziente
- Emissione della Dichiarazione CE al pubblico ed al paziente
- Archiviazione della documentazione di rintracciabilità

5.2.4. ISO 13485:2016 clausola 7.4: “Approvvigionamento”

Le attività di approvvigionamento consentono di fornire al centro di fabbricazione additiva materiali con un livello di qualità costante.

Le attività principali possono essere così elencate:

- Scelta dei fornitori
- Definizione della lista dei materiali da acquistare, con particolare attenzione ad eventuali vincoli: ad esempio, l'esistenza di materiali proprietari della singola macchina in caso di macchinari professionali oppure le costrizioni logistiche legate ai tempi di riordino
- Definizione della lista di altri consumabili o accessori, legati alle esigenze di pulizia, manutenzione, etc.
- Definizione delle attività di controllo di qualità in accettazione dei materiali: dalla semplice identificazione a test dimensionali o tecnici specifici

Queste attività, legate alla definizione dei criteri di approvvigionamento, dovrebbero essere di competenza di un professionista ingegnere clinico, in particolare per la scelta dei fornitori, per la scelta dei materiali, per la definizione delle procedure e dei criteri per i controlli, per la definizione di politiche di contratto di service.

Si ritiene, inoltre, che la competenza delle attività routinarie di gestione dell'approvvigionamento sia di un professionista tecnico: dal controllo qualità in accettazione, alla gestione dei magazzini (si veda Sezione 5.1.2).

5.2.5. ISO 13485:2016 clausola 7.5: “Produzione ed erogazione di servizi”

La procedura di fabbricazione di un dispositivo prodotto con tecniche di AM segue i percorsi che sono stati riassunti nei flowchart riportati in ALLEGATO WORKFLOW Figure 1-7.

Nel caso il dispositivo sia a tutti gli effetti un dispositivo medico (e non per esempio un modello didattico), va tenuto a mente che il dispositivo medico viene inserito in cartella clinica lungo la storia clinica del paziente presso la struttura che realizza il dispositivo. Di conseguenza la registrazione del dispositivo deve essere corredata da:

- prescrizione del medico;
- copia della richiesta del reparto al centro di fabbricazione.

Successivamente alla produzione, il controllo di qualità include attività di **convalida**, **test** e **verifica**.

Per quanto riguarda le convalide, si cita la necessità di convalidare eventuali processi speciali, quali la sterilizzazione. Inoltre, può essere necessario convalidare le fasi di progettazione, stampa e post-trattamento. Le verifiche di qualità riguardano tipicamente i materiali utilizzati e una valutazione visiva, fisica e meccanica dei dispositivi finali. Il controllo e la rintracciabilità di processo garantisce l'invarianza di alcuni aspetti dei dispositivi finali, inclusi pulizia, sterilità e biocompatibilità.

Per quanto riguarda le attività di validazione dei macchinari, si ritiene che possa essere adeguato un **approccio IQ-OQ-PQ** come comunemente descritto nelle linee guida FDA²⁵. Lo scopo della validazione è di dimostrare che un determinato processo o sottoprocesso sia ripetibile fornendo un prodotto le cui caratteristiche soddisfino le specifiche definite. Pur nel rispetto della unicità (dimensionale e non solo) di ciascun dispositivo stampato 3D, è indispensabile poter fare affidamento su processi costruttivi validati per garantire un adeguato livello di qualità.

²⁵ Process Validation: General Principles and Practices U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Veterinary Medicine (CVM) January 2011 Current Good Manufacturing Practices (CGMP) Revision 1; Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices. Guidance for Industry and FDA Staff Document issued on December 5, 2017. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration January 2011

In particolare, si dovrebbe notare come le specifiche di accuratezza dimensionale della stampante siano un dato tecnico fornito dal fabbricante del macchinario, quindi si tratta di un criterio di acquisto del macchinario e non di un criterio di validazione: sarà cura del centro di fabbricazione verificare tali specifiche di accuratezza.

La prima fase della validazione, la **installazione (IQ)**, è tipicamente a cura del centro, ma i criteri ambientali principali sono forniti dal fabbricante. Deve essere cura del centro l'adeguato posizionamento del macchinario per attività di uso e manutenzione e l'eventuale allacciamento. Il tecnico della ditta fornitrice del macchinario tipicamente partecipa a tali valutazioni.

La fase di **collaudo e set-up (OQ)** tipicamente è a carico del tecnico della ditta fornitrice. Con una certa frequenza la ditta fornitrice può rendere disponibili dei corsi di formazione per l'utilizzatore durante i quali vengono messi a punto i test di set-up. In alternativa, alcuni macchinari propongono l'utilizzo dei *wizard* di controllo interno.

La fase di **convalida del processo (PQ)** è di solito quella più importante per garantire che il macchinario sia adeguato alle famiglie di prodotto tipiche del centro; per questa fase può essere adeguato che il centro scelga un suo modello di riferimento, che rispetti le caratteristiche di complessità tipiche delle famiglie di prodotto più comuni o più critiche.

In ogni caso, la metodica di convalida dovrà comunque tenere conto delle caratteristiche della specifica tecnologia in oggetto, come ad esempio la tipologia e il livello di accuratezza dei controlli automatici effettuati dalla strumentazione, la presenza di un collegamento remoto con la ditta produttrice in grado di rilevare istantaneamente la presenza di malfunzionamenti, etc.

La struttura ospedaliera dovrà inoltre redigere un **piano di manutenzione** come già avviene per tutte le apparecchiature elettromedicali presenti in struttura.

La criticità della stampante può essere paragonabile alla strumentazione del laboratorio analisi o ad un sistema per anestesia: sebbene non venga in contatto diretto con il paziente, la sua funzionalità è direttamente impattante sullo stato di salute della persona.

L'ospedale può acquisire la stampante come puro acquisto oppure in comodato a fronte di acquisto del materiale: in entrambi i casi, per minimizzare l'impatto sul centro è consigliabile che il contratto di manutenzione da sottoscrivere con il fornitore sia di tipo *full risk*, includendo quindi ad esempio:

- interventi di manutenzione correttiva con risoluzione del guasto (esempio: entro 12 ore dall'apertura della chiamata);
- presenza di un'apparecchiatura sostitutiva in caso di guasto non risolvibile (esempio: entro 12 ore dall'apertura della chiamata);
- la manutenzione preventiva (esempio: quadrimestrale);

- la verifica di sicurezza annuale o come previsto dal tipo di macchinario;
- il controllo funzionale annuale o come previsto dal tipo di macchinario;
- la taratura annuale dei sensori dove applicabile.

L'inclusione del costo delle parti di ricambio può rimanere a discrezione della struttura, in base al tipo di acquisizione e di contratto di manutenzione.

5.2.6. ISO 13485:2016 clausola 7.6: “Controllo dei dispositivi di monitoraggio e di misurazione”

Questa clausola può essere applicata a tutti quei casi in cui ci siano strumenti utilizzati per monitorare i processi di fabbricazione additiva e/ o strumenti utilizzati per misurare il prodotto fabbricato.

Tipicamente, monitoraggi e misurazioni sono utilizzati per tenere sotto controllo il livello di qualità del prodotto finale e poterlo quindi dichiarare adeguato all' uso.

In particolare, per i processi di fabbricazione additiva ed i processi di post-produzione, si possono identificare due tipi di monitoraggio e misurazioni: **monitoraggi ai fini di sorveglianza del processo** (ad esempio, webcam che monitorano il piano di stampa) e **misurazioni ai fini del controllo di processo** (ad esempio, un timer che misura il tempo di immersione del pezzo in una vaschetta ad ultrasuoni in post- produzione).

D'altra parte, per le misurazioni di prodotto tipicamente si andranno a misurare alcune quote critiche. A seconda della complessità del pezzo, si andrà da semplici misure con calibri e spine fino a ricostruzioni virtuali dell'oggetto tramite sistemi visivi.

Tutti gli strumenti devono essere affidabili, cioè fornire risultati veritieri e adeguati a prendere decisioni relative al livello di qualità del prodotto finito. Di conseguenza, è necessario per ciascuno strumento definire sia procedure di manutenzione e pulizia che procedure di calibrazione.

Si rivela quindi indispensabile, per il centro di fabbricazione additiva, tenere sotto controllo la propria dotazione di strumenti, identificando per ciascuno di essi quali siano le attività di pulizia, manutenzione e calibrazione necessarie.

Si raccomanda di dotarsi di procedure scritte, in particolare per descrivere in dettaglio le attività di manutenzione preventiva e i metodi di calibrazione (citando almeno l'intervallo di calibrazione, lo strumento primario e la frequenza) e di registrazioni per tracciare l'evidenza di tali attività.

Inoltre, in caso di utilizzo di strumenti di misura per controllare il prodotto finito, si raccomanda che questi siano calibrati per mezzo di campioni primari riferibili a centri riconosciuti.

5.3. ISO 13485:2016 clausola 8: “Misurazioni, analisi e miglioramento”

5.3.1. ISO 13485:2016 clausola 8.2: “Monitoraggi e misurazioni”

Relativamente agli Audit interni, lo stato dell’arte prevede che le strutture ospedaliere certificate in qualità abbiano un ufficio dedicato che si occupa del rispetto delle procedure aziendali certificate, del registro delle non conformità e di effettuare audit interni di qualità.

Queste attività vengono normalmente svolte per tutti i reparti della struttura e sarebbero dunque estese al centro di fabbricazione additiva: come descritto nelle parti precedenti di questo documento, sarà necessario redigere delle procedure scritte.

Attività di sorveglianza e vigilanza, relazioni con Autorità Competente, segnalazione di incidenti seguono le prescrizioni del MDR 2017/745.

5.3.2. ISO 13485:2016 clausola 8.3: “Tenuta sotto controllo dei prodotti non conformi”

Il centro di fabbricazione additiva dovrebbe dotarsi in anticipo di procedure da adottare in caso il prodotto non sia di qualità adeguata.

Tipicamente, in sistemi di qualità strutturati è previsto di valutare il tipo e la criticità del difetto riscontrato e, in base a questo, di prevedere attività di:

- **selezione**: questa possibilità è adeguata se, in uno stesso lancio di stampa, sono stati prodotti più pezzi di cui uno o più di qualità inadeguata. In questo caso, si possono selezionare quelli di qualità ancora accettabile;
- **rilavorazione**: la fase di rilavorazione non è considerata parte integrante del processo di fabbricazione additiva, ma del suo post-trattamento. Alcuni procedimenti possono essere ripetuti fino a che non danno esito adeguato (ad esempio sabbiature, lavaggi, rimozione supporti). Si fa notare come la rilavorazione possa anche diminuire il livello di qualità del prodotto sotto altri aspetti: è, quindi, sempre da valutare l’impatto in termini di *bioburden* (a causa dell’aumento della manipolazione) e di eventuali degradazioni chimiche dei materiali (esempio esposizione a IPA di resine fotopolimeriche);
- **distruzione**: se il pezzo è di qualità inaccettabile. Si suggerisce però, in caso di difetti tipici o particolarmente interessanti, di conservare il campione a scopo di addestramento del personale;
- **accettazione in concessione**: in questo caso un prodotto, ritenuto non adeguato ad un certo utilizzo, viene ri-assegnato ad un utilizzo meno critico. Un esempio per tutti: un *phantom* inadeguato alla pianificazione chirurgica, per mancanza di

accuratezza dimensionale o per errori localizzati, sarà ancora probabilmente utile per la didattica.

5.3.3. ISO 13485:2016 clausola 8.4: “Analisi dei dati”

Si possono identificare, tra i diversi indicatori dell’andamento del centro di fabbricazione additiva, alcuni indicatori di efficienza:

- **tempi di consegna dei prodotti richiesti**, eventualmente con valutazione della coerenza con la richiesta: si tratta di un indicatore utile alla valutazione della coerenza con il percorso terapeutico del paziente;
- **tempi di ciascuna fase**: si tratta di indicatori utili alla valutazione dei tempi “incomprimibili” di ciascuna consegna del prodotto richiesto, utili, inoltre, per una valutazione generale dei costi del prodotto, quali:
 - tempo elaborazione immagini:
 - dalla tac al modello virtuale;
 - dal modello virtuale al modello pronto per la stampa;
 - tempo-macchina necessario al cambio di materiale e/o all’organizzazione dei piatti di stampa;
 - tempo-macchina di stampa effettiva;
 - tempo-macchina ed eventualmente tempo-operatore di post-lavorazione;
 - tempo di manutenzione/pulizia;
- **numero di richieste di integrazione dei dati diagnostici/dati diagnostici rifiutati**: si tratta di un indicatore utile alla valutazione del protocollo di acquisizione delle immagini e anche alla valutazione della buona comunicazione tra le diverse figure professionali;
- **numero e percentuale di dispositivi difettosi, ri-lavorati prima della consegna**;
- **numero e percentuale di dispositivi difettosi, distrutti e non consegnati al medico richiedente**;
- eventuali analisi delle **cause di difettosità** (materiale, macchinari, altro).

ALLEGATO - WORKFLOW

Workflow generazione modelli stampati 3D per uso clinico

Caso "A": casi più comunemente trattati, per cui sia stato definito uno specifico **protocollo** di acquisizione e di segmentazione delle immagini.

Caso "B": casi non routinari, per cui non siano stati definiti dei protocolli specifici

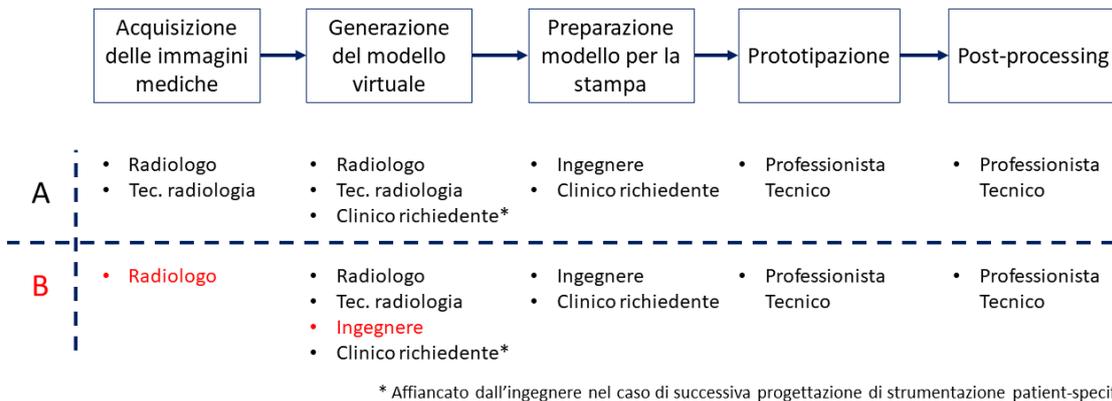


Figura 1: Workflow di generazione di modelli stampati 3D per uso clinico. Indicazione delle figure coinvolte nel caso in cui sia definito uno specifico protocollo di acquisizione (Caso "A") o nel caso in cui non sia definito uno specifico protocollo (Caso "B").

Workflow generazione modelli stampati 3D per uso clinico

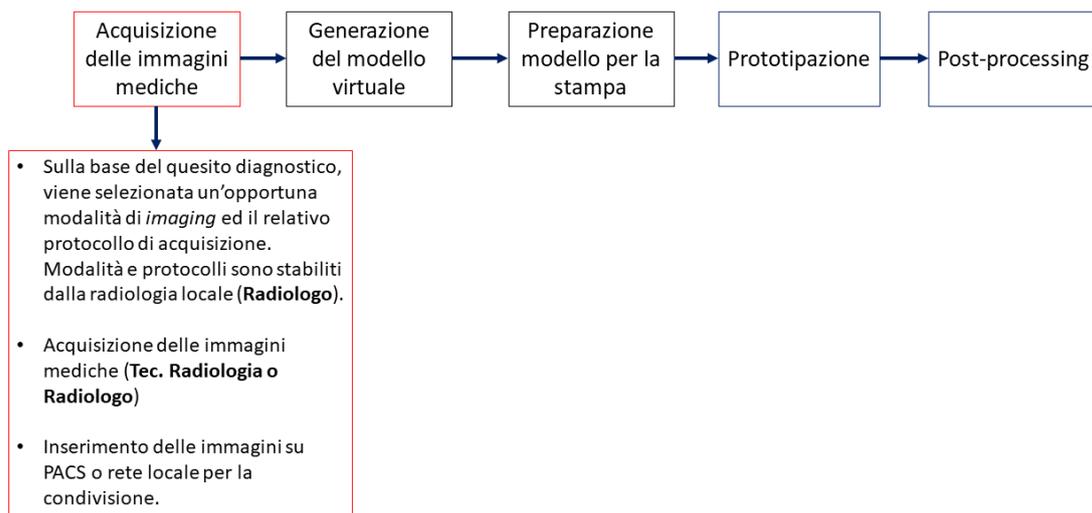


Figura 2: Workflow di generazione di modelli stampati 3D per uso clinico. Suddivisione per fasi di lavoro nel caso di modelli ricostruiti partendo da immagini mediche. Step 1: acquisizione delle immagini mediche.

Workflow generazione modelli stampati 3D per uso clinico

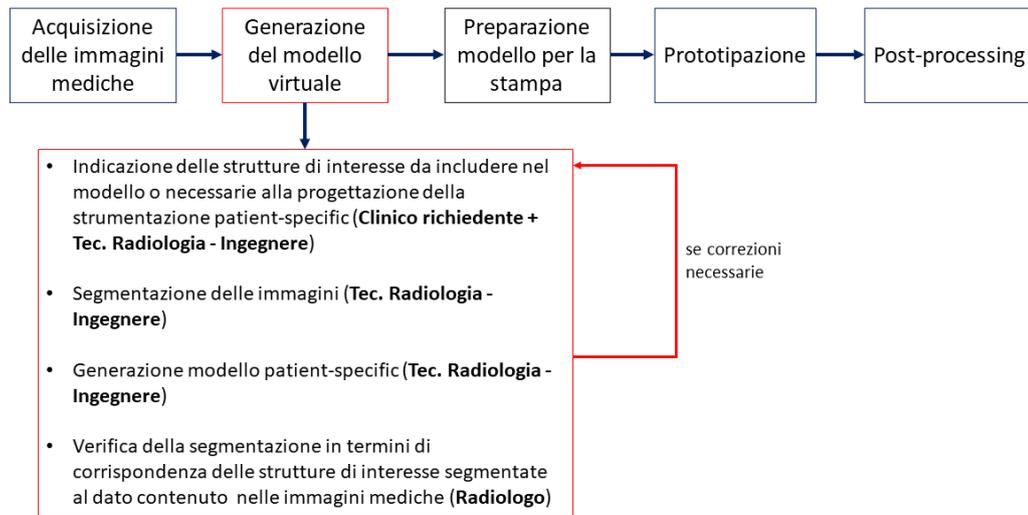


Figura 3: Workflow di generazione di modelli stampati 3D per uso clinico. Suddivisione per fasi di lavoro nel caso di modelli ricostruiti partendo da immagini mediche. Step 2: generazione del modello virtuale.

Workflow generazione modelli stampati 3D per uso clinico

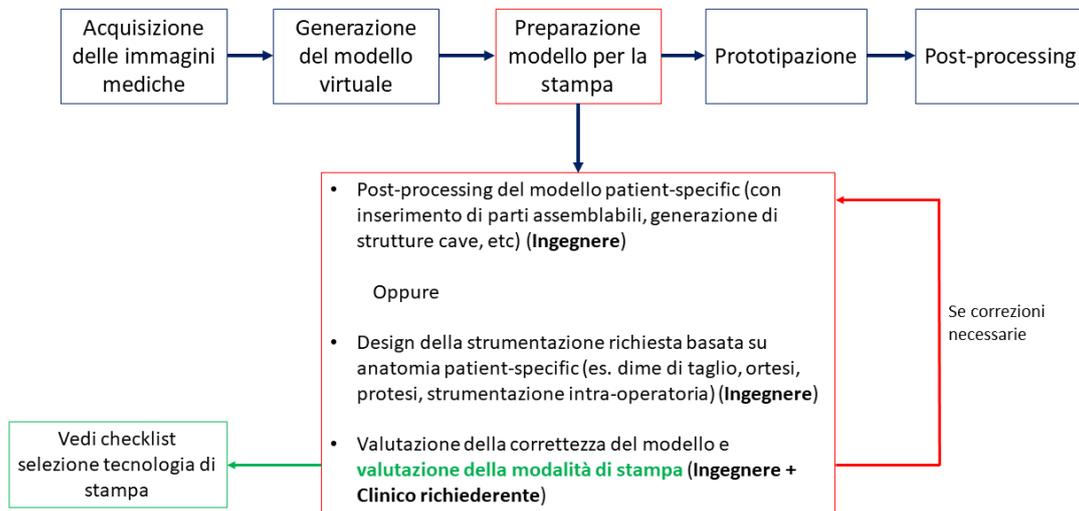


Figura 4: Workflow di generazione di modelli stampati 3D per uso clinico. Suddivisione per fasi di lavoro nel caso di modelli ricostruiti partendo da immagini mediche. Step 3: preparazione del modello per la stampa 3D.

Workflow generazione modelli stampati 3D per uso clinico

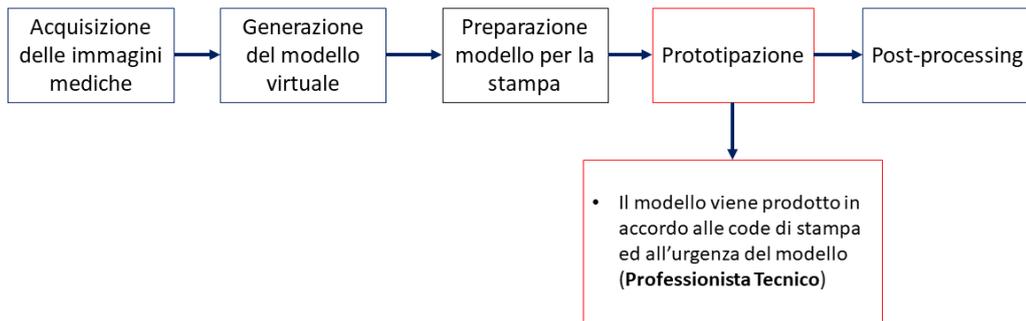


Figura 5: Workflow di generazione di modelli stampati 3D per uso clinico. Suddivisione per fasi di lavoro nel caso di modelli ricostruiti partendo da immagini mediche. Step 4: prototipazione.

Workflow generazione modelli stampati 3D per uso clinico

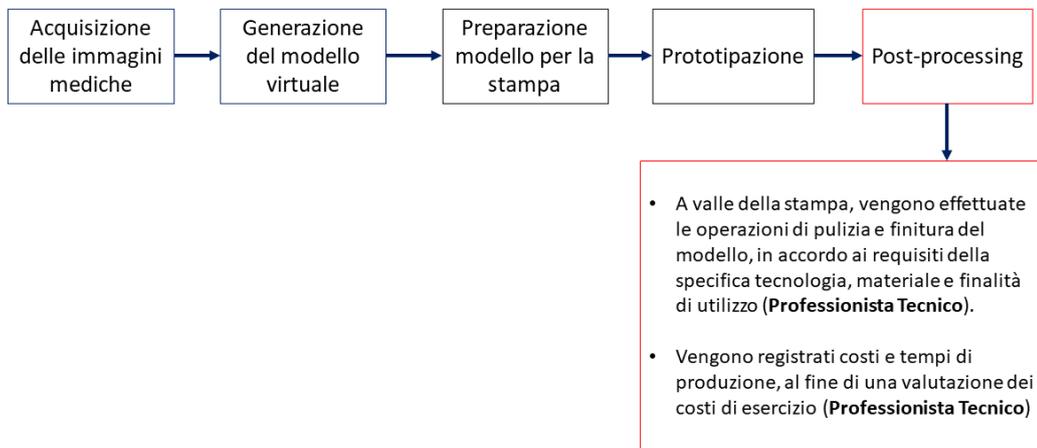


Figura 6: Workflow di generazione di modelli stampati 3D per uso clinico. Suddivisione per fasi di lavoro nel caso di modelli ricostruiti partendo da immagini mediche. Step 5: post-processing.

Checklist selezione tecnologia di stampa 3D

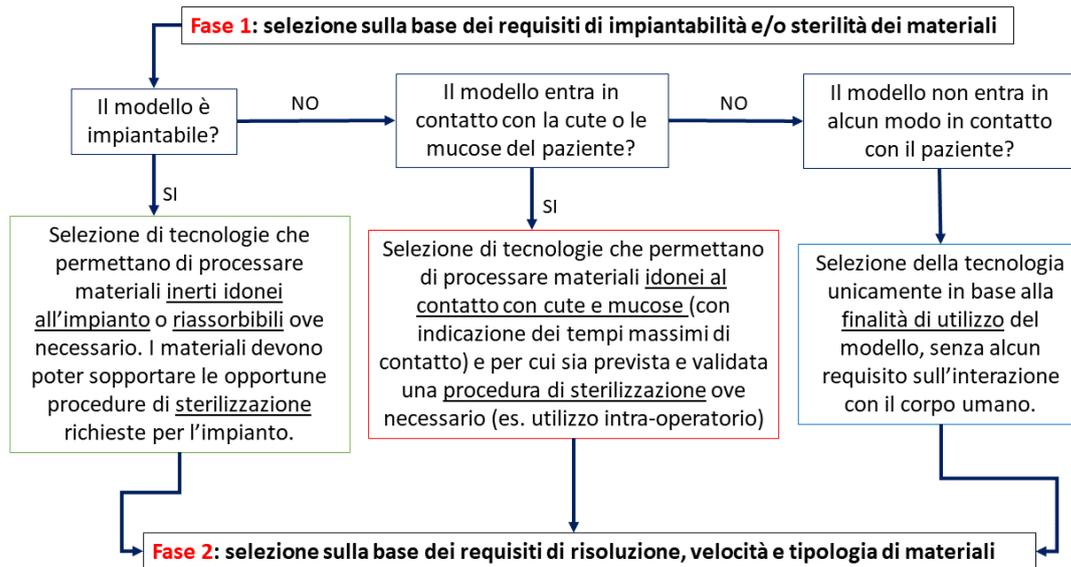


Figura 7: Checklist di selezione della tecnologia di stampa 3D da utilizzare per la produzione. Processo in due fasi: 1) selezione sulla base di requisiti di impiantabilità e/o sterilità, e 2) selezione sulla base di requisiti di risoluzione, velocità e tipologia di materiali disponibili.

Checklist selezione tecnologia di stampa 3D

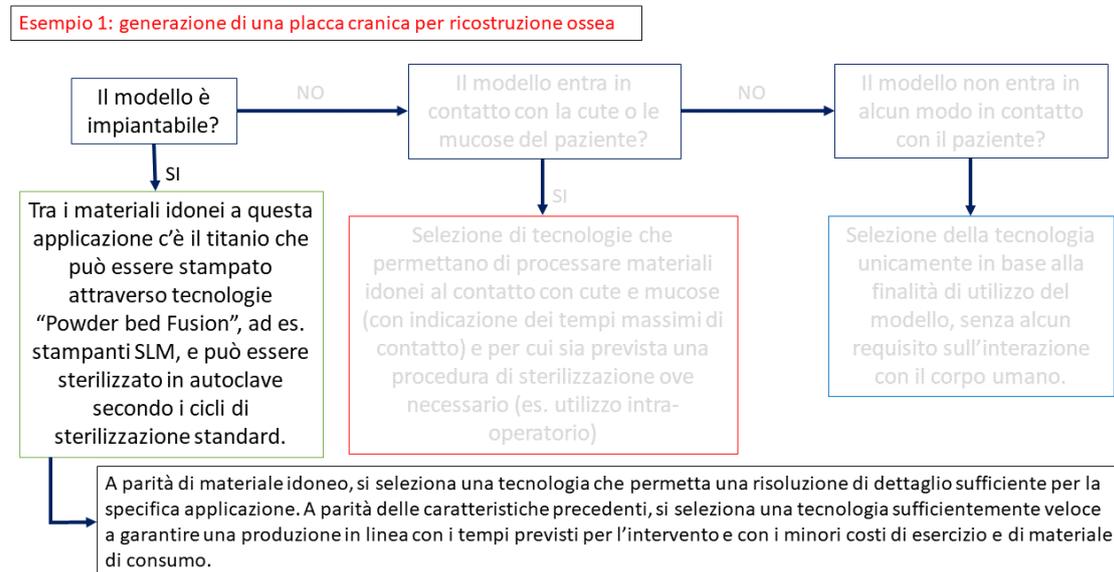


Figura 8: Checklist di selezione della tecnologia di stampa 3D da utilizzare per la produzione. Esempio 1: modello impiantabile.

Checklist selezione tecnologia di stampa 3D

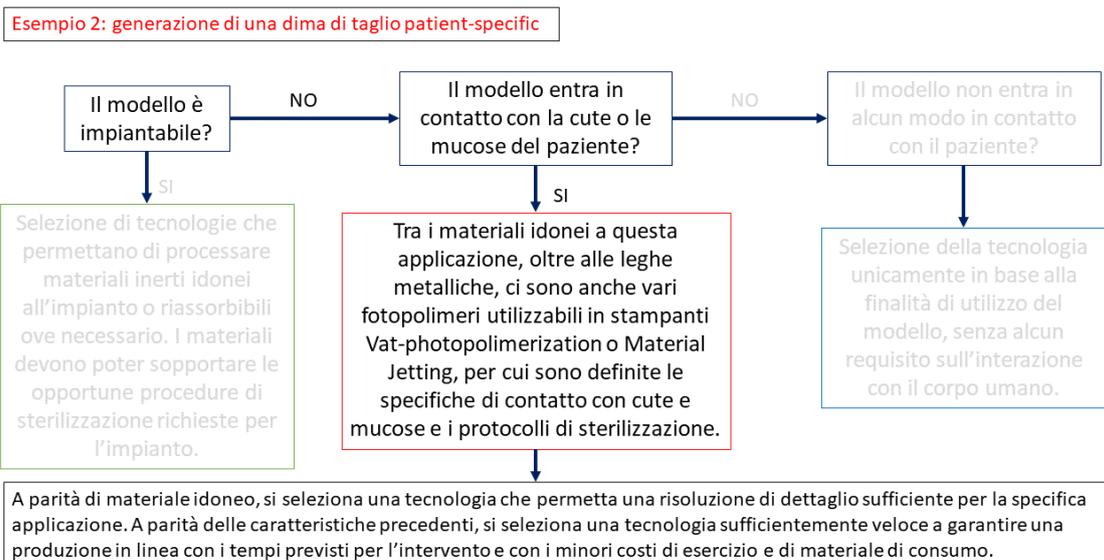


Figura 9: Figura 8: Checklist di selezione della tecnologia di stampa 3D da utilizzare per la produzione. Esempio 2: modello in contatto con cute e mucose.

Checklist selezione tecnologia di stampa 3D

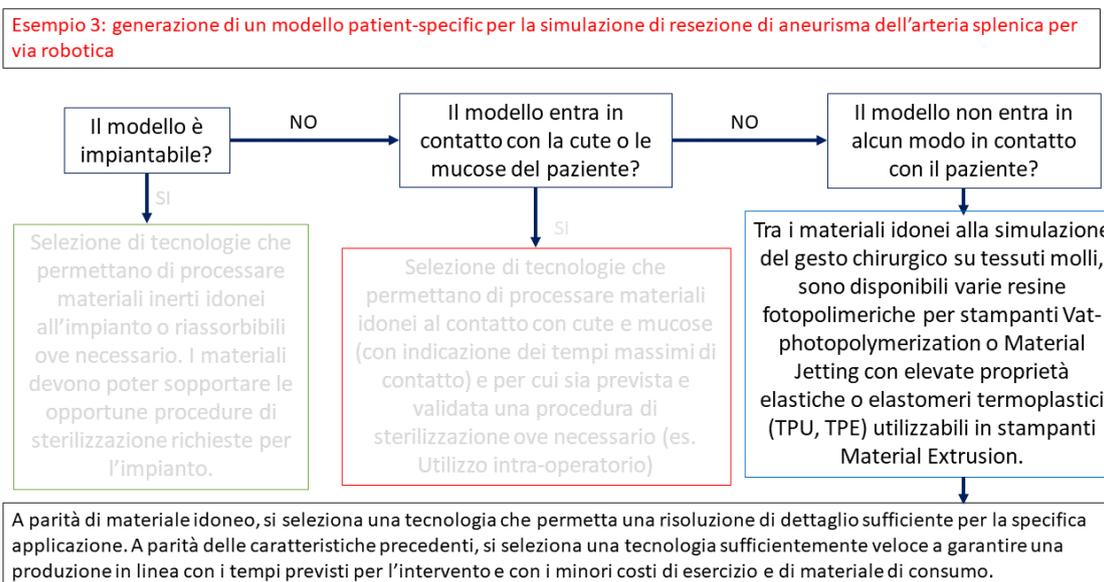


Figura 10: Checklist di selezione della tecnologia di stampa 3D da utilizzare per la produzione. Esempio 3: modello per training chirurgico.



BIBLIOGRAFIA

Claudia Di Bella, S. D. (2017). In vivo study in a sheep full thickness chondral defect. Early results. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*.

De Maria C, V. G. (2017, August). Multimaterial, heterogeneous, and multicellular three-dimensional bioprinting. *MRS Bulletin*, 42(8), pp. 578-584+.

IDEA Consult, VTT (2016). Report on 3D-printing: Current and future, application areas, existing industrial value chains and missing competences in the EU. EU Programme for the Competitiveness of enterprises and SMEs (COSME).

Marconi S, P. L. (2018, Oct). Value of 3D-printing for the comprehension of surgical anatomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 31(10): 4102-4110.

Mironov V1, V. R. (2009, Apr). Organ printing: tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials*, 30(12):2164-74.

Mohammed Albanna1, K. W.-A. (2019, Feb 19). In Situ Bioprinting of Autologous skin Cells Accelerates Wound Healing of extensive excisional Full-thickness. *Scientific Reports*, 9 (Article number: 1856).

Moldovan N, H. N. (2017, Jun). Principles of the Kenzan Method for Robotic Cell Spheroid-Based Three-Dimensional Bioprinting. *Tissue Eng Part B*, 23(3):237-244.

Pietrabissa A, M. S. (2016). From CT scanning to 3-D printing technology for the preoperative planning in laparoscopic splenectomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*, 30(1): 366-371.

Poietis Launches Poieskin, the First Commercial Tissue Model Manufactured by Bioprinting. (2018, Jan 24). *3D Printing Media Network*.

Pugliese L, M. S. (2018, Sep). The Clinical Use of 3D Printing in Surgery. *Updates in Surgery*, 70(3): 381-388.

Tack, P. J. (2016, Oct 21). 3D printing techniques in a medical. *BioMedical Engineering*, 15:115.

Wicker, D. R. (2013). 3D printer selection: A decision-making evaluation and ranking model. *Virtual and Physical Prototyping*, 8, 201-212.

Zadpoor, A. M. (2016, Jan 01). Additive Manufacturing of Biomaterials, Tissues, and Organs. *Annals of Biomedical Engineering*, 45, pages 1--11.



Associazione Italiana Ingegneri Clinici

via San Francesco da Paola, 37

10123 Torino

www.aiic.it

